



Facteurs diagnostiques et pronostiques dans l'insuffisance cardiaque aiguë

Marie-France Seronde

► To cite this version:

Marie-France Seronde. Facteurs diagnostiques et pronostiques dans l'insuffisance cardiaque aiguë. Biochimie [q-bio.BM]. Université de Franche-Comté, 2013. Français. <NNT : 2013BESA3009>. <tel-01372785>

HAL Id: tel-01372785

<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01372785>

Submitted on 27 Sep 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Pôle de Recherche et d'Enseignement Supérieur Bourgogne/Franche-Comté
Ecole doctorale Environnement-Santé (ED ES n°553)

Année 2013 – Thèse d'Université ; Université de Franche-Comté

Facteurs diagnostiques et pronostiques de l'insuffisance cardiaque aiguë

THESE

présentée et soutenue publiquement
le 12 Novembre 2013
pour obtenir le Diplôme d'Etat de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE FRANCHE-COMTE

Par

Marie-France SERONDE
Née le 12 Mai 1967 à Vichy (France)

Composition du Jury

Directeurs et juges

Nicolas MENEVEAU, Professeur de Cardiologie, Université de Franche-Comté, Besançon
Alexandre MEBAZAA, Professeur d'Anesthésie-Réanimation, Université Paris VII

Président de Thèse

Emmanuel SAMAIN, Doyen de l'UFR SMP de Franche-Comté, Besançon

Juges

François SCHIELE, Professeur de Cardiologie, Université de Franche-Comté, Besançon
Alain COHEN SOLAL, Professeur de Cardiologie, Université Paris VII

Rapporteurs

Faiez ZANNAD, Professeur de Cardiologie, Université de Lorraine, Nancy
Richard ISNARD, Professeur de Cardiologie, Université Paris

Remerciements

A Monsieur le Professeur Emmanuel Samain,
Vous me faites l'honneur de présider cette thèse, recevez toute ma gratitude.

A Monsieur le Professeur Faiez Zannad,
Vous me faites l'honneur de juger ce travail, recevez toute ma gratitude.

A Monsieur le Professeur Richard Isnard,
Vous me faites l'honneur de juger ce travail, recevez toute ma gratitude.

A Monsieur le Professeur Alexandre Mebazaa,
Tu as dirigé ce travail et reçois toute ma gratitude. J'ai apprécié de travailler avec toi, dans la bonne humeur, avec un profond respect pour tes collaborateurs. Tu m'as initiée à la recherche, et je n'oublierai jamais tes conseils précieux. Tu as su te rendre disponible malgré tes nombreuses occupations.

A Monsieur le Professeur Alain Cohen Solal,
Vous avez accepté de juger ce travail, recevez toute ma gratitude. Je vous suis reconnaissante de m'avoir permis de travailler dans votre unité de recherche INSERM, j'y ai beaucoup appris.

A Monsieur le Professeur Nicolas Meneveau,
Je te remercie pour tes conseils avisés et pour tes encouragements tout le long de ce travail.

A Monsieur le Professeur François Schiele,
C'est grâce à toi, si ce travail de thèse a été possible. Tu m'as permis grâce à ta détermination et à ton efficacité de mener à bien cette thèse.

A Monsieur le Professeur Jean-Pierre Bassand, mon Maître,
Sans vous, je n'en serais pas là. Vous avez été l'initiateur de ce travail.

A l'équipe INSERM Unité 942, en particulier Madame le Professeur Jane Lise Samuel, Messieurs les Docteurs Etienne Gayat et Nicolas Vodovar, Malha Sadoune et Oksana Boirau, avec qui j'ai passé un an, je vous remercie pour votre accueil et pour tout le travail que vous avez fourni.

A l'Equipe d'Accueil EA 3920, Monsieur le Professeur Regnard et Malika Bouhaddi pour leur aide pendant toutes ces années.

Au Service de Cardiologie du CHU de Besançon, à tous mes collègues, et à l'équipe de l'Hôpital de Jour, pour leurs encouragements.

Liste des abréviations

ACC : American College of Cardiology

ADM: adrénomédulline

AHA: American Heart Association

ANP: Atrial Natriuretic Peptide: facteur atrial natriurétique

ALAT: ALanine Amino-Transférase

ASAT: ASpartate Amino-Transférase

AT1: récepteur à l'Angiotensine de type I

AUC : Area Under the Curve : aire sous la courbe

BNP: Brain Natriuretic Peptide

c GMP: cyclic Guanosine Monophosphate

CNP: Peptide Natriurétique de type C

ETT: Echocardiographie Trans-Thoracique

FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche

IC: Insuffisance Cardiaque

ICA : Insuffisance Cardiaque Aiguë

ICAD : Insuffisance Cardiaque Aiguë Décompensée

ICC : Insuffisance Cardiaque Chronique

ICD : Insuffisance Cardiaque Droite

IVD : Insuffisance Ventriculaire Droite

IVG : Insuffisance Ventriculaire Gauche

FC : Fréquence Cardiaque

Gamma GT: Gamma Glutamyl Transpeptidase

GTP: Guanosine Nucleotide

LDH: Lactate Déshydrogénase

MEC: Matrice Extra-Cellulaire

MMP: Matrix MetalloProteinase

MR-proANP: Mid Regional pro Atrial Natriuretic peptide

MR-proADM: Mid Regional pro Adrénomédulline

NEP: Neutral Endopeptidase

NFAT3: T-cell Transcription Factor 3

NYHA: New York Heart Association

NO: Nitric Oxyde

NPR-A: Natriuretic Peptide Receptor type A

NPR-B: Natriuretic Peptide Receptor type B

NPR-C: Natriuretic Peptide Receptor type C

NT-proBNP: N terminal pro Brain Natriuretic Peptide

PA: Pression Artérielle

PA: Phosphatase Alcaline

PGI2 : Prostacycline

PGE2 : Prostaglandine E2

PNs : Peptides Natriurétiques

PTD : Pression Télédiastolique

PTS : Pression Télésystolique

Qc : débit cardiaque

RGS : Regulator of G Protein Signaling

ROC curve : Receiver Operating Characteristic

RM: Rétrécissement Mitral

SRAA : Système Rénine Angiotensine Aldostérone

SGOT : Serum Glutamic-pyruvic Transaminase

SGOT : Serum Glutamic Oxalo-acetic Transaminase

TAC: Transverse Aortic Constriction

TIMP: Tissue Inhibitor of Metalloproteinase

TFH: Test de Fonction Hépatique

VES: Volume d'Ejection Systolique

VTs: Volume Télésystolique

Table des Matières

Introduction	7
I. L'Insuffisance cardiaque	9
A. Définition et formes cliniques de l'insuffisance cardiaque	9
B. Epidémiologie	11
C. Etiologies	11
D. Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque	12
1. Altération du débit cardiaque	12
2. Phénomènes de compensations	13
E. Traitements	22
1. Objectifs du traitement	22
2. Traitement de l'ICC par dysfonction systolique	23
3. Traitement de l'ICC à fonction systolique VG préservée	23
F. Particularité de l'insuffisance cardiaque aiguë	25
1. Le diagnostic de l'ICA	25
2. L'épidémiologie de l'ICA	25
3. La physiopathologie de l'ICA	26
4. Pour le traitement de l'ICA	26
II. Les biomarqueurs	28
A. Définitions	28
B. Les biomarqueurs dans l'insuffisance cardiaque	28
1. Les peptides natriurétiques	30
2. Les autres biomarqueurs pronostiques	34
3. Les autres biomarqueurs : les microARNs (miRs)	37
Résultats	39
I. Spectre clinique du syndrome d'ICA, image de la vraie vie ou étude OFICA	41
II. Comparaison de la valeur diagnostique et pronostique des peptides natriurétiques de type B et atrial dans l'ICA	57
III. Modifications post-transcriptionnelles des peptides natriurétiques	69
IV. La recherche de nouveaux biomarqueurs	97
A. Valeur pronostique des microRNAs dans l'ICA	97
B. Le syndrome hépato-cardiaque	127
Conclusion et perspectives	139
Références bibliographiques	145
Figures	159
Annexes	163
Résumé	168

Avant propos

L'hospitalisation pour insuffisance cardiaque aiguë (ICA) est un des plus importants facteurs prédictifs de mortalité post hospitalière et de réadmission chez les patients porteurs d'une ICC^{1, 2}. On dénombre aux Etats Unis près d'un million d'hospitalisations pour IC, leur nombre a triplé ces 3 dernières années³. Cette progression est en rapport avec le vieillissement de la population, l'amélioration de la survie après un infarctus du myocarde, et une meilleure prévention de la mort subite^{3, 4}.

Cependant, la prise en charge de l'ICA demeure un « challenge » du fait de l'hétérogénéité de la population, de l'absence de définition universelle de l'ICA, de la physiopathologie encore partiellement méconnue, l'ensemble conduisant à l'absence de recommandations robustes quant à la prise en charge thérapeutique. La plupart des « guidelines » sont issues d'avis d'experts et, surtout pour l'instant aucune thérapeutique n'a montré de réduction de morbi-mortalité. Si la plupart des patients semblent bien réagir en aigue au traitement, la mortalité post-hospitalière et les ré-hospitalisations atteignent 10 à 20% et 20 à 30% respectivement dans les 3 à 6 mois^{5, 6}. Ceci reflète la sévérité de l'IC en rapport avec l'atteinte myocardique et celle d'autres organes comme le rein et le foie. Diminuer la mortalité post hospitalière et prévenir les ré-hospitalisations sont les objectifs principaux d'un traitement de l'ICA⁷. C'est dans ce contexte que j'ai initié ce travail de thèse afin d'apporter des éléments nouveaux permettant une meilleure prise en charge de patients en ICA dès leur arrivée aux urgences.

Introduction

I. L'Insuffisance cardiaque

A. Définition et formes cliniques de l'insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque est la conséquence d'une anomalie de structure ou de fonction cardiaque spécifiques conduisant à l'incapacité du cœur à assurer un débit adapté aux besoins métaboliques de l'organisme dans toutes les circonstances de la vie courante.

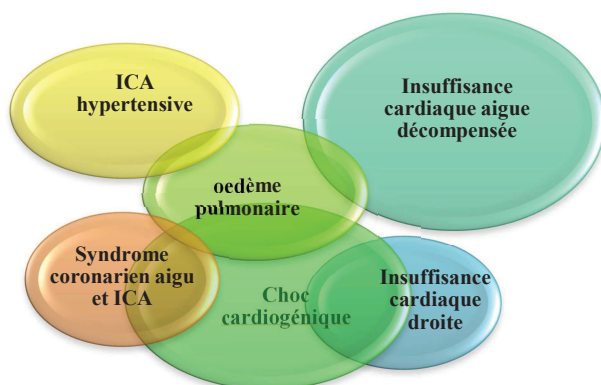
Cliniquement, il s'agit d'un syndrome associant des symptômes d'insuffisance cardiaque et des signes à l'examen clinique. Plusieurs critères ont été proposés pour le diagnostic d'IC : ceux de Framingham⁸, de Boston, de Gothenburg⁹, les critères de la Société Européenne de Cardiologie¹⁰ et de l'ACC/AHA^{11, 12}. En pratique, les critères de Framingham sont souvent utilisés pour le diagnostic d'IC. Cette classification est basée sur des critères majeurs et mineurs. Les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie pour le diagnostic et le traitement de l'IC définissent l'IC comme un syndrome associant des symptômes d'IC (dyspnée et asthénie), une dysfonction cardiaque et une réponse clinique au traitement¹⁰. Les recommandations Américaines ACC/AHA¹¹ définissent l'ICC (insuffisance cardiaque chronique) comme un syndrome complexe résultant d'une dysfonction cardiaque altérant la capacité de remplissage ou d'éjection du ventricule et responsable des symptômes d'IC.

On distingue l'insuffisance cardiaque ou ventriculaire gauche, l'insuffisance cardiaque droite ou globale selon que les symptômes soient plus en rapport avec la congestion pulmonaire ou systémique ou les deux.

Selon le tableau clinique et évolutif, on définit :

- **la dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique** : le sujet est porteur d'une anomalie cardiaque mais il n'a jamais eu de signes cliniques ou symptômes d'IC.
- **l'insuffisance cardiaque chronique stable (ICC)** : un patient qui est porteur d'une anomalie cardiaque et qui présente de temps à autre des signes ou symptômes d'IC, sera considéré comme stable si sous traitement les symptômes et les signes d'IC ne s'aggravent pas pendant au moins un mois.
- **l'insuffisance cardiaque aiguë (ICA)** est définie par un nouvel épisode (IC de novo) ou par l'aggravation plus ou moins progressive de signes d'IC (IC aiguë décompensée, ICAD). Quelque soit la cause (ischémique ou non) ou le facteur précipitant (HTA sévère, trouble du rythme), les signes pulmonaires et systémiques de congestion sont liés à l'élévation des pressions de remplissage que le débit cardiaque soit altéré ou non. Les patients porteurs d'une ICC qui décompensent (ICAD) forment la majorité des patients en ICA. Pour les patients en IC de novo, l'épisode aigu peut être déclenché par un infarctus aigu, une poussée hypertensive sur un cœur non compliant. L'ICA regroupe plusieurs tableaux cliniques différents : l'œdème aigu du poumon, l'ICA hypertensive, l'insuffisance cardiaque droite, le syndrome coronarien aigu compliqué d'ICA, le choc cardiogénique et l'ICA décompensée.

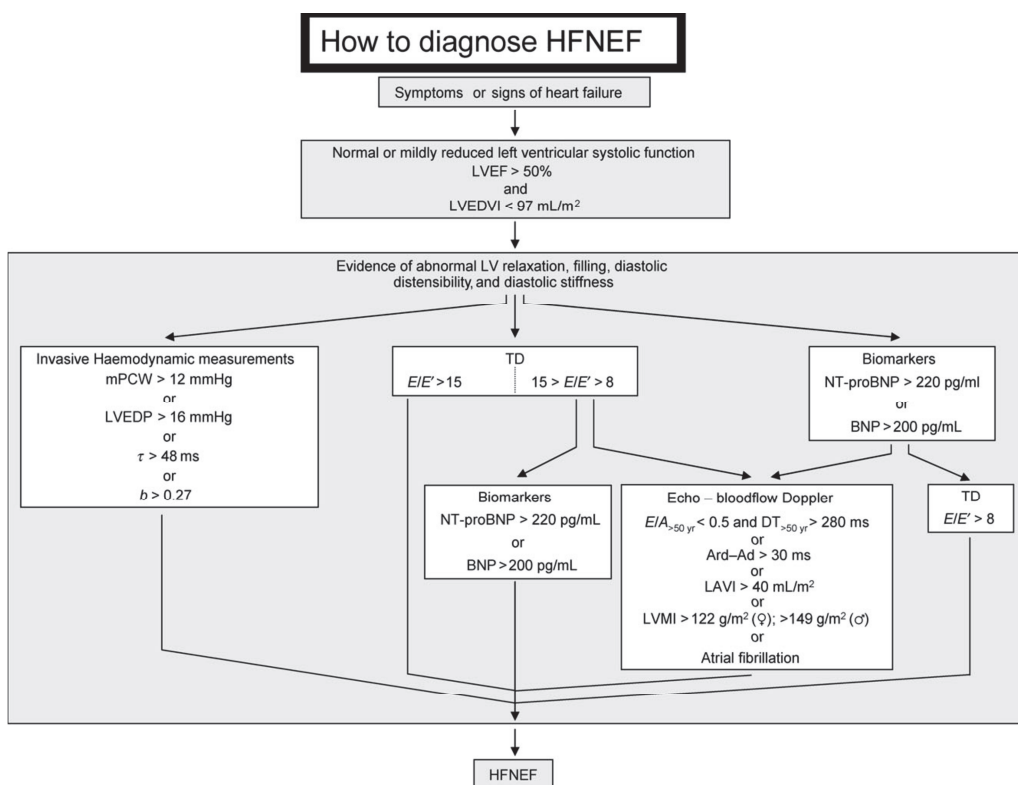
Figure n°1 :



Selon la fraction d'éjection du VG (FEVG), on définit l'IC par dysfonction systolique et l'IC à fonction systolique préservée. Selon les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie 2012¹³, le diagnostic d'IC à fonction systolique altérée requiert 3 conditions : des symptômes, des signes typiques d'IC et une altération de la fraction d'éjection ($FEVG < 50\%$). Le diagnostic d'IC à fonction systolique préservée nécessite 4 conditions : des symptômes et des signes cliniques d'IC, une fraction d'éjection normale ou modérément altérée ($FEVG > 50\%$) et des signes de dysfonction diastolique comme le décrit Paulus¹⁴. (Figure n°2)

L'IC à fonction systolique préservée est plus fréquente dans la population la plus âgée, chez les femmes, et en présence d'un diabète ou d'une hypertension artérielle. L'IC à fonction systolique préservée touche 50% des patients atteints d'IC et son pronostic est similaire à celui de l'IC par dysfonction systolique VG¹⁵.

Figure n°2:



LVEF : Fraction d'éjection ventricule gauche, LVEDVI : volume télédiastolique ventriculaire G indexé, mPCW : pression capillaire moyenne, LVEDP : pression télédiastolique VG, E : onde E mitrale en doppler, E' en doppler tissulaire à l'anneau mitral (DTI), Ard : durée onde A en DTI, Ad : durée onde A mitrale, LAVI : volume auriculaire G indexé, LVMA : masse ventriculaire G indexé.

B. Epidémiologie

La prévalence de l'insuffisance cardiaque se situe entre 2 et 3% de la population et augmente de façon importante à partir de l'âge de 75ans. Ainsi la prévalence peut atteindre 10 à 20% chez les sujets de 70 à 80 ans. Chez les sujets jeunes, elle atteint plus tôt les hommes car la cause la plus fréquente d'IC dans cette population est la cardiopathie ischémique. Chez le sujet âgé, il y a autant d'hommes que de femmes.

L'augmentation de la prévalence est liée au vieillissement de la population mais aussi à la réduction de la mortalité liée aux syndromes coronariens aigus ou par mort subite. Dans certains pays, la mortalité de l'IC ajustée à l'âge a diminué en partie grâce au traitement moderne de l'IC^{16,17}. L'âge moyen des patients atteints d'IC dans les pays développés est de 75 ans. L'IC est responsable de 5 % des hospitalisations en aigu, et elle correspond à 10% des patients hospitalisés. C'est la première cause d'hospitalisation chez les sujets de plus de 65 ans. C'est une pathologie coûteuse puisqu'elle correspond environ à 2% des frais de santé nationaux surtout dus aux coûts des hospitalisations^{18, 19}.

Il s'agit d'une pathologie de mauvais pronostic avec une mortalité de près de 50% à 4 ans. Quarante pour-cent des patients admis à l'hôpital pour IC seront décédés ou ré-hospitalisés dans l'année qui suit leur hospitalisation.

C. Etiologies

On distingue les causes d'insuffisance cardiaque gauche (ICG) à celle de l'IC droite.

Les étiologies de l'ICG reflètent des défaillances du ventricule gauche. Elles sont en rapport avec une surcharge de pression telle que celles liées à des valvulopathies sténosantes (sténose aortique) ou à une hypertension artérielle sévère. Elles peuvent être en rapport avec une surcharge de volume comme dans les valvulopathies fuyantes (Insuffisance mitrale ou aortique). La sténose mitrale provoque de l'œdème pulmonaire sans insuffisance ventriculaire gauche. Les atteintes du myocarde sont nombreuses mais on retiendra surtout les cardiopathies ischémiques qui sont la première cause d'ICG dans nos pays. Ces étiologies sont résumées dans le tableau n°1.

Tableau n°1¹⁹

Coronary heart disease	Many manifestations
Hypertension	Often associated with left ventricular hypertrophy and preserved ejection fraction
Cardiomyopathies*	Familial/genetic or non-familial/non-genetic (including acquired, e.g. myocarditis) Hypertrophic (HCM), dilated (DCM), restrictive (RCM), arrhythmogenic right ventricular (ARVC), unclassified
Drugs	β-Blockers, calcium antagonists, antiarrhythmics, cytotoxic agents
Toxins	Alcohol, medication, cocaine, trace elements (mercury, cobalt, arsenic)
Endocrine	Diabetes mellitus, hypo/hyperthyroidism, Cushing syndrome, adrenal insufficiency, excessive growth hormone, pheochromocytoma
Nutritional	Deficiency of thiamine, selenium, carnitine. Obesity, cachexia
Infiltrative	Sarcoidosis, amyloidosis, haemochromatosis, connective tissue disease
Others	Chagas' disease, HIV infection, peripartum cardiomyopathy, end-stage renal failure

Quant à l'ICD ou insuffisance ventriculaire droite (IVD), ses étiologies sont très variées, elles peuvent être isolées ou associées à une cardiopathie gauche. On retient :

- L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAp) pré ou post capillaire
- Rétrécissement mitral
- Pathologie pulmonaire chronique
- Cardiopathie congénitale avec shunt G-D
- Infarctus du VD
- Péricardite constrictive, tamponnade
- Dysplasie arythmogène du VD
- Valvulopathie du cœur droit plus rarement

D. Physiopathologie de l'IC

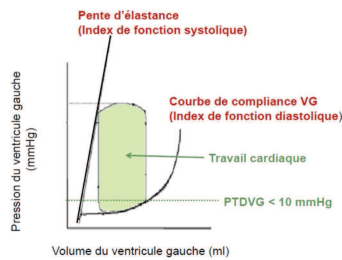
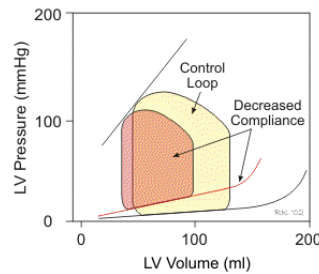
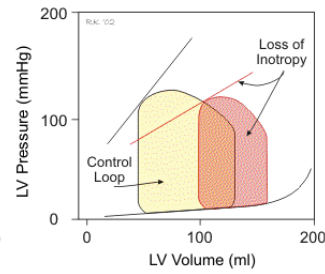
L'IC est l'incapacité du cœur à assurer un débit cardiaque suffisant pour satisfaire les besoins de l'organisme. La performance cardiaque est tributaire de deux facteurs fondamentaux :

- Les propriétés myocardiques de contraction et de relaxation qui représentent la qualité intrinsèque des éléments contractiles.
- Les conditions de travail (précharge et post charge)

1. Altération du débit cardiaque

Le débit cardiaque est sous la dépendance de la fréquence (FC) et du volume d'éjection systolique (VES) ($Q_c = FC \times VES$). Dans l'IC le débit cardiaque est altéré en rapport avec une altération du volume d'éjection systolique. Deux mécanismes plus ou moins associés permettent d'expliquer ce phénomène, la dysfonction systolique en rapport avec l'altération de l'inotropisme cardiaque et/ou la dysfonction diastolique traduisant l'altération de la compliance VG.

- **L'inotropisme du ventricule** est défini au plan hémodynamique par la pente de la relation pression volume télésystolique (PTS/VTS). Elle est réduite en cas de réduction de l'état contractile. Dans ce cas, la relation PTS/VTS est déviée en bas et à droite. Ceci suppose que la chambre ventriculaire fonctionne avec des volumes très dilatés en particulier le volume télédiastolique pour maintenir un volume d'éjection systolique suffisant (figure 3a). La dilatation cavitaire est souvent d'importance croissante.
- **La compliance** de la chambre ventriculaire exprime la capacité du ventricule gauche à se distendre en diastole. La compliance ventriculaire dépend à la fois de l'épaisseur de la paroi et de la qualité intrinsèque de la paroi ventriculaire modifiée dans certaines cardiopathies où la fibrose prédomine. Dans l'insuffisance cardiaque congestive, les anomalies de remplissage ventriculaire liées au défaut de compliance se traduisent par l'élévation des pressions de remplissage du ventricule et l'apparition de signes congestifs en amont. Dans ces cas, la fonction systolique de raccourcissement n'est pas altérée, la cavité ventriculaire est peu ou pas dilatée, mais les parois sont très épaisses et rigide (cardiomyopathie hypertrophique, rétrécissement aortique, hypertension artérielle). Le fonctionnement de la cavité ventriculaire gauche s'effectue sur la partie verticale de la relation pression/volume diastolique (figure 3b).

Figure 3**Figure 3a****Figure 3b**

Dans tous les cas, l'insuffisance ventriculaire gauche comporte à la fois **une élévation des pressions de remplissage ventriculaire et une chute du débit systolique conduisant à une diminution du débit cardiaque**, de façon chronique ou paroxystique. En outre, quelque soit le mécanisme physiopathologique qui a conduit à l'insuffisance cardiaque congestive, des phénomènes compensateurs interviennent.

2. Phénomènes de compensations

Ils sont de deux types :

- purement myocardiques qui ont pour effet de corriger le défaut qui a conduit à l'insuffisance cardiaque. Ce sont les phénomènes d'hypertrophie-dilatation de la chambre ventriculaire,
- périphériques qui ont pour résultat de maintenir la pression et le débit de perfusion des organes périphériques et de redistribuer le flux sanguin au profit des organes nobles tel que le cerveau, mais au détriment d'autres organes comme la peau, les muscles, le rein et le foie.

Ces mécanismes périphériques d'adaptation font appel à des systèmes neuro-hormonaux interagissant les uns avec les autres.

2.1. Adaptation cardiaque

L'Hypertrophie-dilatation du VG ou remodelage VG a pour effet d'augmenter la masse myocardique. Elle dépend beaucoup de l'étiologie. Le remodelage cellulaire s'exerce sur tous les types cellulaires. Il conduit à une hypertrophie des myocytes et à une multiplication et différenciation des fibroblastes en myoblastes^{20, 21}. On observe un remodelage de la matrice extracellulaire et une augmentation du dépôt de collagène à l'origine de la fibrose, élément clé du remodelage cardiaque

- L'hypertrophie est constante. Il s'agit d'une augmentation du volume des fibres myocardiques par synthèse protéique. Le nombre d'éléments contractiles dans chaque myocyte est accru. Il n'y a peu ou pas de multiplication des cardiomyocytes. Le stimulus de l'hypertrophie myocardique est l'augmentation de contrainte pariétale (produit du rayon multiplié par la pression).
- La dilatation cavitaire est progressive et variable en intensité ; elle survient particulièrement dans les cardiopathies avec surcharge de débit ou de volume. Cette dilatation augmente les dimensions diastoliques du ventricule gauche et en modifie la géométrie.

Ainsi dans l'IC à fonction systolique préservée, le volume ventriculaire G est typiquement normal mais la paroi est épaissie et le ratio masse du VG/ volume télédiastolique VG est augmenté. A l'opposé dans l'IC par dysfonction systolique, le VG est dilaté et le rapport masse du VG/ volume télédiastolique VG est normal ou diminué. Ainsi, au niveau cellulaire, le diamètre des cardiomyocytes et la densité des myofibrilles sont plus élevés dans l'IC avec FE préservée.

La matrice extracellulaire (MEC) est un déterminant important dans l'architecture des ventricules et dans leur fonction contractile. La matrice extracellulaire est considérée comme le squelette interne des ventricules. Le remodelage de la matrice extracellulaire (MEC) et le développement de la fibrose lié à l'accumulation de collagène sont des événements majeurs du remodelage ventriculaire. Les membres du système rénine-angiotensine et aldostérone (RAA) en sont les plus importants régulateurs^{21, 22, 23}. Les collagènes de type I et III sont les principales protéines de structure de la matrice. Leur production est assurée par les fibroblastes et les myofibroblastes. Leur dégradation, indispensable à la croissance et au remodelage de la MEC, est assurée par une activation des métalloprotéinases (MMP). L'activité des MMP est à son tour contrôlée par des inhibiteurs spécifiques, les TIMPs ; et au cours du remodelage c'est la balance entre MMP et TIMPs qui est importante. On a observé en phase précoce de remodelage une activation de MMP puis, à plus longue échéance, une augmentation des TIMPs, donc une augmentation du collagène interstitiel et périvasculaire. L'accumulation de la MEC et la régulation de la balance MMP/TIMPs dépendent à leur tour du rôle régulateur de protéines de la MEC comme les thrombospondines²⁴.

2.2. Mécanismes d'adaptation périphérique

Les mécanismes d'adaptation périphérique dans l'insuffisance ventriculaire gauche ont pour effet :

- de maintenir un niveau de remplissage suffisant des cavités cardiaques, qui assure une distension donc un volume d'éjection systolique, mais qui a pour inconvénient d'augmenter les signes congestifs (loi de Franck Starling),
- d'augmenter la fréquence cardiaque et l'inotropisme. Ceci a pour effet de maintenir le débit cardiaque. Ses principaux inconvénients sont de raccourcir la diastole et donc de limiter le remplissage ventriculaire G ; d'augmenter la consommation d'oxygène du myocarde et de favoriser l'éclosion de troubles du rythme ventriculaire,
- de maintenir par vasoconstriction artériolaire la pression de perfusion des principaux organes comme le cerveau, au détriment d'organes comme le rein, les muscles squelettiques et la peau. Ses principaux inconvénients sont d'augmenter les résistances périphériques donc la post-charge du ventricule gauche et d'entraîner le dysfonctionnement de certains organes comme le rein ou le foie,
- d'augmenter l'extraction périphérique des substrats.

Ces mécanismes d'adaptation passent par la mise en jeu de plusieurs phénomènes essentiellement des systèmes neuro-hormonaux vasoconstricteurs et vasodilatateurs.

a. Systèmes neuro-hormonaux vasoconstricteurs

- ✓ Le système adrénergique

L'activation sympathique au cours de l'IC constitue un important mécanisme de compensation mais un facteur précipitant vers l'aggravation de l'IC. Cette stimulation adrénergique est responsable d'une accélération de la fréquence cardiaque, d'une vasoconstriction périphérique, et d'une activation d'un autre système vasoconstricteur comme le système rénine angiotensine aldostérone.

La stimulation des barorécepteurs entraîne une sécrétion exagérée des catécholamines par toutes les terminaisons nerveuses ainsi que par la glande surrénale.

Cette exagération de sécrétion de catécholamines est responsable de tachycardie et de stimulation de l'inotropisme ventriculaire gauche. Cependant, la stimulation excessive des récepteurs β_1 myocardiques aboutit à une perte de sensibilité des récepteurs β_1 . Or ce sont ces récepteurs qui sont les plus importants dans la régulation de l'adénylcyclase. Ainsi la down régulation de ces récepteurs aggrave encore la baisse de l'inotropisme.

Les catécholamines stimulent aussi les récepteurs α artériolaires et veineux et provoquent une vasoconstriction périphérique dans les territoires riches en récepteurs α soient le tube digestif, la peau, les muscles et le rein.

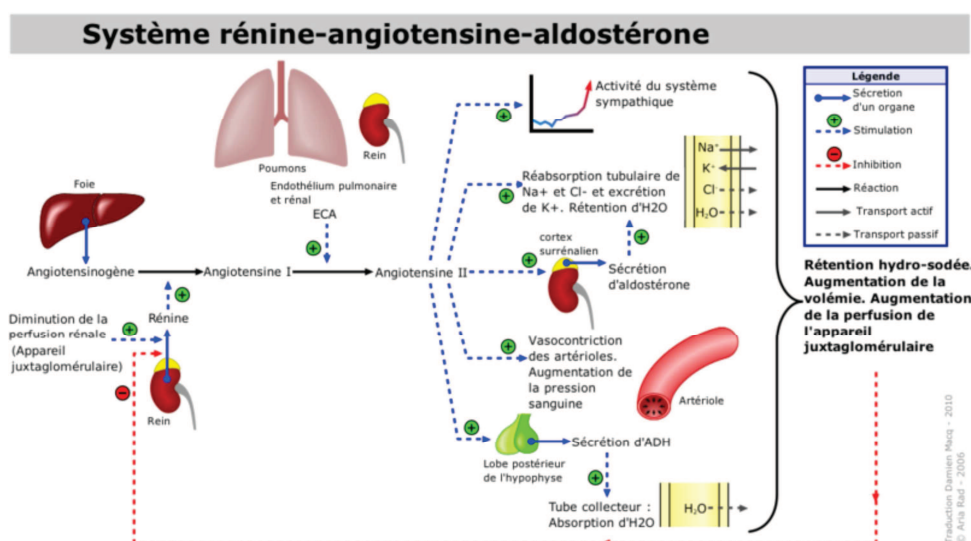
L'augmentation de la vasoconstriction artérielle augmente les résistances artérielles périphériques et permet d'augmenter la pression artérielle systémique mais elle augmente aussi la post-charge du VG. En périphérie la vasoconstriction artériolaire réduit la perfusion musculaire périphérique.

La vasoconstriction veineuse améliore le retour veineux et la pré-charge, ce qui contribue à maintenir un volume d'éjection systolique grâce à la mise en œuvre de la loi de Starling. Cependant, augmentation de la pression veineuse peut conduire à l'apparition d'œdèmes périphériques, d'une dysfonction rénale et hépatique.

✓ Le système rénine-angiotensine-aldostérone

Ce système joue un rôle important dans la régulation du volume sanguin circulant et des résistances vasculaires périphériques qui influencent le débit cardiaque et la pression artérielle. Il a trois composants : 1. La rénine, 2. L'angiotensine, 3. L'aldostérone. La rénine, qui est principalement sécrétée par le rein, stimule la synthèse d'angiotensine qui à son tour stimule la libération d'aldostérone par le cortex surrénalien. (cf. figure n°4)

Figure n° 4 :



La rénine est une enzyme libérée au niveau de l'appareil juxtaglomérulaire rénal. Sa sécrétion est stimulée :

- directement par les catécholamines circulantes au niveau de l'appareil juxta-glomérulaire (bêta1-récepteurs au niveau de l'appareil juxta-glomérulaire),
- par la diminution de la pression de perfusion de l'artère afférente de l'appareil juxta-glomérulaire, sensible à l'étirement,
- par modification de la charge sodée au niveau de la macula densa.

La sécrétion de rénine permet la transformation de l'angiotensinogène en angiotensine I, puis en angiotensine II grâce à l'enzyme de conversion. Il en résulte :

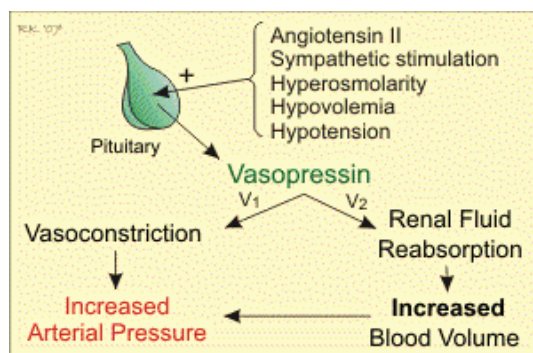
- une augmentation de la concentration d'angiotensine II circulante qui entraîne une vasoconstriction artériolaire puissante augmentant la postcharge ventriculaire gauche et qui majore la sécrétion de catécholamines par stimulation de la médullo surrénale,
- une stimulation du centre de la soif et une stimulation de la sécrétion d'hormone antidiurétique. Ces deux derniers mécanismes ont pour conséquence l'exagération de la rétention hydrique,
- Une hyper-sécrétion d'aldostérone qui par ses effets au niveau du tubule contourné distal majore la rétention hydrosodée.

Par ailleurs, l'augmentation de l'activité du système rénine angiotensine aldostérone provoque un remodelage ventriculaire et vasculaire par hypertrophie. L'angiotensine 2 et l'aldostérone favorisent la progression de la fibrose myocardique. L'aldostérone joue un rôle important dans l'homéostasie du sodium et du potassium ainsi que dans la régulation du volume et de la pression sanguine. Cependant, les concentrations d'aldostérone sont anormalement élevées chez de nombreux patients hypertendus²⁵. Des études cliniques et expérimentales ont démontré d'autres rôles pour l'aldostérone dans le remodelage du myocarde. En fait, des antagonistes du récepteur minéralocorticoïde (RM) préviennent la fibrose cardiaque secondaire à l'hypertension chez des patients souffrants d'insuffisance cardiaque^{26, 27}. Des études suggèrent que l'action profibrosante de l'aldostérone implique une inflammation^{28, 29}.

✓ Le système arginine vasopressine

L'augmentation de l'arginine vasopressine dans l'insuffisance cardiaque est beaucoup plus tardive et plus hétérogène. L'arginine vasopressine agit sur des récepteurs artériolaires pour provoquer une vasoconstriction mais surtout une réabsorption d'eau au niveau des segments distaux du néphron et est à l'origine de l'hyponatrémie observée dans les formes sévères d'insuffisance cardiaque. Les déterminants de sa sécrétion sont complexes, faisant intervenir la baisse de la pression artérielle et l'angiotensine 2. (Figure n°5)

Figure n°5 :



✓ L'endothéline

C'est un vasoconstricteur puissant sécrété par les cellules endothéliales. Sa sécrétion est nettement augmentée dans l'ICC. Elle joue un rôle paracrine et intervient dans la vasoconstriction artérielle systémique et périphérique.

b. Les systèmes neurohormonaux vasodilatateurs

✓ Les peptides natriurétiques

Les peptides natriurétiques sont une famille d'hormones qui influent sur le taux d'excrétion urinaire du sodium (natriurèse) et le volume urinaire (diurèse). Ils sont donc d'importants régulateurs de l'homéostasie des fluides, de la vasodilatation et de la pression artérielle. Les peptides natriurétiques (NPs) s'opposent à l'action du SRAA.

On distingue trois acteurs, le peptide natriurétique auriculaire (ANP), le BNP, et le peptide natriurétique de type C (CNP). Dans le cœur, l'ANP est produit par les oreillettes, le BNP est surtout produit par les ventricules avec une expression dans les oreillettes, et le CNP est sécrété par l'endothélium.

Les gènes codants l'ANP et le BNP sont parmi les premiers à être surexprimés en réponse aux signaux de stress mécaniques et neurohormonaux ; ce qui explique leur utilisation généralisée comme marqueurs de l'hypertrophie et de l'IC³⁰. Tous les stimuli hypertrophiques connus, y compris la contrainte pariétale, l'hypertension, et l'activité adrénergique conduisent à l'augmentation de la libération des NPs. Cette libération des NPs est un des mécanismes compensatoires pour réduire la pré- et la post-charge et directement s'opposer à la croissance hypertrophique.

Les différents types de peptides natriurétiques :

⇒ L'ANP

C'est un peptide de 28 acides aminés synthétisé, stocké et sécrété par les cardiomyocytes atriaux en réponse à leur étirement secondaire à une surcharge de volume ou de pression. Leur sécrétion peut aussi être stimulée par l'angiotensine II, l'endothéline, et la stimulation sympathique. L'ANP est synthétisé et stocké dans les myocytes sous la forme de son précurseur le prépro-ANP qui est ensuite clivé en pro-ANP et finalement en ANP qui est la forme biologiquement active.

⇒ Le BNP

C'est un peptide de 32 acides aminés qui est synthétisé dans les cardiomyocytes ventriculaires. Lors de stress cardiaque mécanique tels que l'étirement des cardiomyocytes secondaire à une surcharge de volume ou de pression intra-ventriculaire ou à une augmentation de tension de la paroi ou de stimuli neuro-hormonaux ; la transcription du gène NTPB est induite. Il en résulte une augmentation de la production du précurseur de l'hormone proBNP (pré-proBNP). Après l'excision du peptide signal, le proBNP est en outre clivé entre la Arginine 76 et la sérine 77 par la corine ou la furine en BNP et NT-proBNP. Seul le BNP a une activité biologique.

Les effets des peptides natriurétiques :

Ces deux peptides natriurétiques ont un effet vasodilatateur périphérique et des effets rénaux.

⇒ Ils ont un effet vasodilatateur veineux entraînant une diminution de la pression veineuse centrale qui diminue la précharge du VG.

- ⇒ Ils ont une action vasodilatatrice artérielle, responsable d'une diminution des résistances artérielles systémiques entraînant une baisse de la PA et donc de la post-charge ventriculaire.
- ⇒ Ils ont aussi des effets rénaux. Ils augmentent la filtration glomérulaire et donc la natriurèse et la diurèse. Ils diminuent la sécrétion de rénine et donc celle de l'angiotensine II, de l'aldostérone contribuant à la réduction des résistances périphériques.

Ainsi ces peptides natriurétiques contrebalancent les effets de la stimulation du système rénine angiotensine aldostérone.

Plusieurs études démontrent que les NPs ont des effets antihypertrophiques directs indépendants de leur effet hypotenseur. Par exemple, soumettre une souris ANP-/- à un régime faible en sel améliore l'hypertension, mais est sans effet sur l'hypertrophie du VG³¹. De même, Knowles³² et al. ont diminué la pression artérielle des souris knock out pour le récepteur de l'ANP (NPR-A -/-) à l'aide de diurétique, d'inhibiteurs de l'ECA, ou d'antagonistes des récepteurs à l'angiotensine ; mais ils ont constaté que ces traitements ne modifiaient pas le phénotype hypertrophique³². Enfin, la suppression spécifiquement cardiaque de NPR-A abouti à une augmentation de l'hypertrophie même si les souris sont légèrement hypotendues³³. Par conséquent, en plus de leurs activités natriurétique et diurétique, les NPs ont des effets directs sur la croissance des myocytes cardiaques.

Les NPs exercent leurs effets en se liant aux récepteurs des peptides natriurétiques (NPR), également connus sous le nom de récepteurs guanylylcyclase (GC). La liaison à ces récepteurs induit l'activité GC et la conversion subséquente de la guanosine triphosphate (GTP) en second messenger guanosine 3', 5'- Monophosphate cyclique (cGMP)^{33,34}. L'ANP et le BNP se lient au NPR-A et le CNP se lie au NPR-B; un récepteur supplémentaire NPR-C est responsable du métabolisme des NPs et ainsi de leur retrait de la circulation^{35,36}.

Le traitement des myocytes avec un analogique du cGMP ou un inhibiteur de la cGMP produit le même effet qu'un traitement avec des NPs³⁷.

Les signaux moléculaires précis en aval du NPR / cGMP ne sont pas entièrement élucidés, mais l'ANP est capable de bloquer la translocation nucléaire NFATc3 induite par la phényléphrine dans les myocytes cardiaques³⁸. À l'appui de ce concept, les souris déficientes en NPR-A présentent une activité calcineurine cardiaque, une translocation nucléaire de NFATc3, et une liaison de GATA4 à l'ADN considérablement élevées³⁸.

Les NPs sont également de puissants inhibiteurs du SRAA et ils antagonisent les effets vasoconstricteurs et hypertrophiques de l'AngII. L'hypertrophie et la fibrose des souris déficientes en NPR-A sont ainsi prévenues par l'inhibition pharmacologique du récepteur AT1 (Li, 2009b). Le cGMP bloque la signalisation dépendante de l'AngII via la phosphorylation des protéines RGS (régulateur of G-proteinsignaling), qui à son tour antagonise Gq, essentiel à la signalisation adrénergique^{39,40}. Les NPs peuvent également améliorer la fonction cardiaque lors de l'IC par un effet angiogénique cardiaque. L'ANP et le BNP sont pro-angiogéniques in vitro, tandis que la suppression de NPR-A dans les cellules endothéliales altère l'angiogénèse après une TAC et de manière significative bloque la circulation sanguine collatérale après une ischémie des membres postérieurs⁴¹. Ainsi, les NPs sont des peptides antihypertrophiques puissants qui agissent à la fois sur la calcineurine et l'inhibition de l'AngII. Ceci est attesté par l'efficacité thérapeutique des NPs synthétiques comme le nésiritide⁴².

✓ Le système des prostaglandines et des kinines

Les artérioles rénales, les glomérules et le tube collecteur synthétisent les prostaglandines vasodilatatrices PGI2 et PGE2 ; leur effet principal est de provoquer une vasodilatation de l'artère glomérulaire afférente chaque fois qu'il y a vasoconstriction. Leur action est négligeable chez le sujet sain mais elle est plus importante dans l'IC.

✓ La dysfonction endothéliale

Les cellules endothéliales contrôlent la contraction et la dilatation vasculaire, la coagulation et la fibrinolyse vasculaire, la captation et l'excrétion des fractions lipidiques. La vasodilatation endothéliale dépendante est altérée dans l'ICC. Ces anomalies sont dues à un excès de production de substances vasoconstrictrices notamment l'endothéline et à une diminution de l'aptitude de l'endothélium à libérer de l'oxyde nitrique.

Les effets physiologiques du NO sont nombreux. Le plus important est l'activation de la guanylate cyclase soluble⁴³, qui convertit la guanosine triphosphate (GTP) en GMPc. La guanylate cyclase soluble est un hétérodimère formé de deux sous unités. La liaison covalente de NO à l'atome de fer de l'hème d'une de ses sous-unités entraîne un changement conformationnel de la guanylatecyclase qui transforme alors le GTP en GMPc. Le GMPc est détecté dans de nombreux types cellulaires dont les cardiomyocytes⁴⁴. Les concentrations intracellulaires du GMPc dépendent de sa production par les guanylates cyclases mais aussi de son catabolisme par les phosphodiesterases⁴⁵. Le GMPc produit exerce son action sur trois cibles : 1-des canaux dépendants du GMPc, 2- des phosphodiesterases dépendantes du GMPc 3- et sur des protéines kinases GMPc dépendantes. Il est important de souligner qu'au sein du myocarde les cardiomyocytes et les cellules musculaires lisses diffèrent dans les mécanismes de régulation et de réponse au GMPc.

2.3. Retentissement sur les autres organes

L'IC est un syndrome clinique associé à des changements hémodynamiques qui peuvent conduire à des lésions d'un ou plusieurs organes.

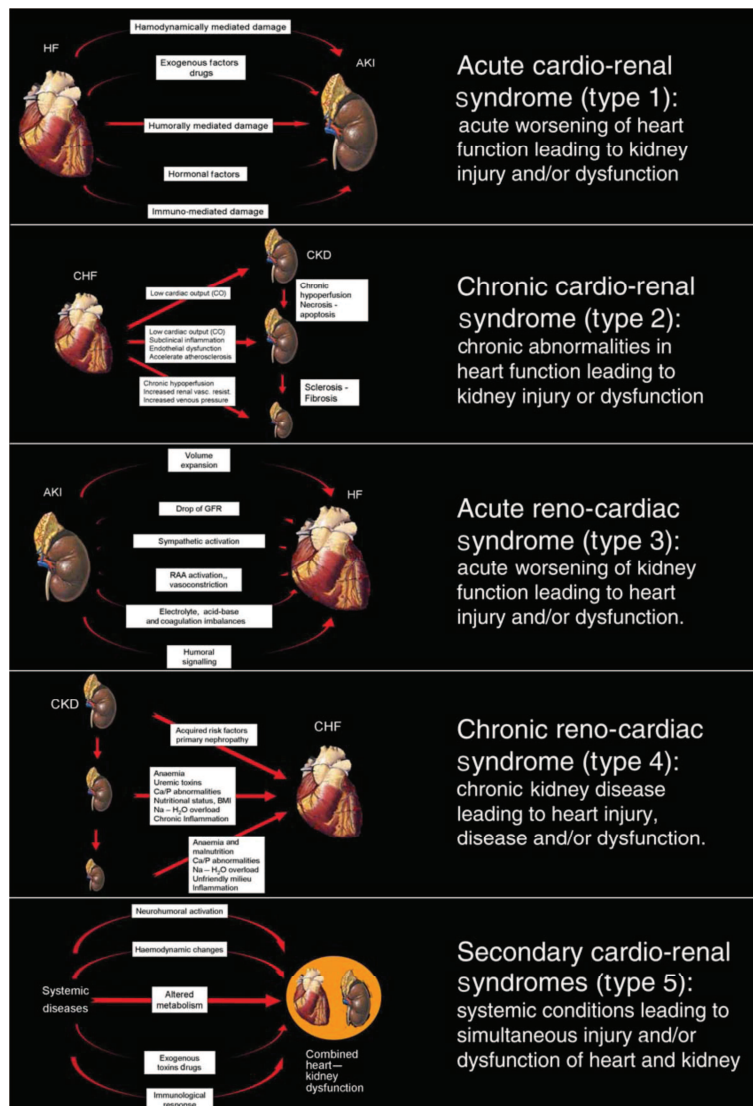
a. Le rein

Dans l'insuffisance cardiaque, un certain nombre de modifications s'observent au niveau du rein. Toutes ont pour conséquence d'augmenter la rétention hydrosodée :

- réduction de la filtration glomérulaire,
- augmentation de la fraction filtrée,
- augmentation de la réabsorption sodée et hydrique au niveau du tubule contourné proximal,
- augmentation de la rétention sodée au niveau du tubule contourné distal sous l'effet de l'aldostérone sécrétée de façon exagérée ; intervention au niveau du tube collecteur de l'hormone anti-diurétique également sécrétée de façon exagérée dans certaines formes d'insuffisance cardiaque.

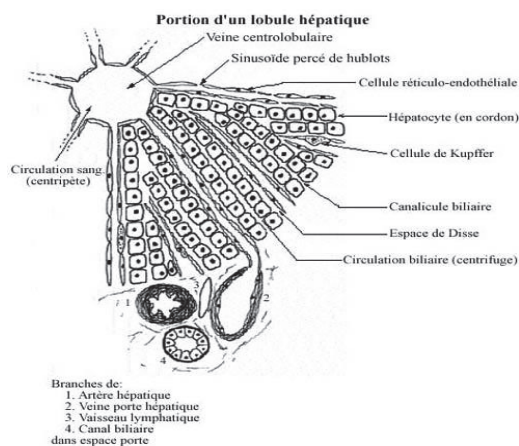
Les interactions complexes entre le système cardiovasculaire et le rein portent le nom de syndromes cardio-rénaux. La coexistence de désordres aigus ou chroniques de ces deux systèmes est fréquemment rencontrée en pathologie et aggrave considérablement leur pronostic. Récemment, une conférence de consensus a défini et classé les syndromes cardio-rénaux⁴⁶ (figure n°6) dans le but de faciliter les études épidémiologiques, favoriser l'émergence de nouveaux biomarqueurs et améliorer la prise en charge. Les syndromes cardio-rénaux se définissent donc comme une dysfonction, aiguë ou chronique, d'un organe qui retentit négativement en induisant une dysfonction de l'autre organe. Cette définition doit souligner le caractère bidirectionnel de l'interaction, le trouble initial pouvant être rénal ou cardiaque. On distingue 5 types principaux de syndromes cardio-rénaux. Les types 1 et 2 vont du cœur vers le rein et sont donc d'authentiques syndromes cardio-rénaux. Le type 1 correspond à une décompensation aiguë cardiaque entraînant un dysfonctionnement rénal aigu, alors que le type 2 correspond à une dysfonction cardiaque chronique et à ses conséquences rénales. À l'inverse, les types 3 et 4 correspondent à des atteintes rénales initiales, aiguës pour le type 3 et chroniques pour le type 4, retentissant sur le cœur. Enfin, un cinquième type a été reconnu qui correspond à une atteinte simultanée du cœur et du rein par une pathologie systémique comme par exemple un sepsis, une maladie auto-immune (lupus), un désordre métabolique (diabète) ou toute cause d'inflammation chronique.

Figure n°5 :



b. Le foie

On définit plusieurs types de dysfonctions hépatiques dans l'IC, un phénomène aigu nommé hypoxie hépatique aiguë et un phénomène chronique, le foie cardiaque congestif⁴⁷. (Figure n°7)



✓ L'hypoxie hépatique aiguë ou hépatite hypoxique ou foie ischémique ou foie de choc

Physiopathologie : Elle se caractérise par une inadéquation entre les besoins et les apports en oxygène aux hépatocytes. Cette entité est caractérisée par une intégrité des vaisseaux sanguins (veines hépatiques, veine porte et artères hépatiques).

La baisse des apports en oxygène aux hépatocytes dans l'hypoxie aiguë est liée à une réduction du débit sanguin hépatique total. Cette baisse du débit sanguin hépatique est observée lorsque sont associées une diminution du débit artériel hépatique et une réduction du débit portal. En effet, une réduction portant sur un seul des deux apports sanguins hépatiques est compensée automatiquement par une augmentation de l'autre. La circulation portale est dépendante de l'apport artériel splanchnique par les artères spléniques, mésentérique supérieure et inférieure. Une diminution simultanée du débit dans ces trois territoires artériels est à même de réduire le débit portal. Ainsi dans l'IC on observe une réduction du débit cardiaque et une vasoconstriction dans les territoires non prioritaires comme la circulation splanchnique. Ces mécanismes sont responsables d'une réduction du débit dans ces trois territoires, et donc une réduction du débit portal. Par ailleurs, on observe aussi dans l'IC, lorsque le débit cardiaque et la PA sont bas, une baisse du débit dans l'artère hépatique et donc une baisse du débit hépatique global. Une hypoxie hépatique se produit alors.

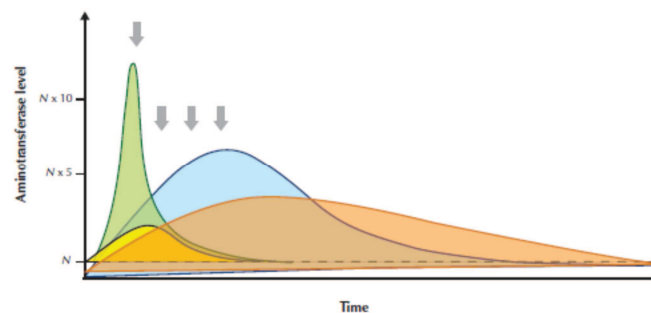
L'hypoxie hépatique n'explique pas à elle seule l'atteinte hépatique observée. Deux autres mécanismes sont associés : le bloc post sinusoidal et des phénomènes d'ischémie-reperfusion délétères pour l'hépatocyte.

- Le bloc sinusoidal s'explique par un gêne au retour veineux induit par l'IC, elle-même responsable d'une augmentation de la pression veineuse centrale. Ce bloc sinusoidal est responsable d'une congestion centrolobulaire.
- Lors du rétablissement de la perfusion hépatique, il se produit des phénomènes d'ischémie-reperfusion. Après 6 heures d'ischémie, il se produit une obstruction des sinusoides ; les polynucléaires s'accumulent dans les sinusoides et induisent une nécrose des hépatocytes. Le rétablissement de la perfusion induit du stress oxydatif et une activation macrophagique conduisant à la libération de substances pro-inflammatoires.

Les lésions histologiques sont caractérisées par une nécrose hépatocytaire centrolobulaire non inflammatoire.

Elle se traduit sur le plan biochimique par une élévation du lactate déshydrogénase (LDH) à 10 à 20 fois la normale. Cette élévation survient entre le premier et le 3ème jour après la survenue de l'état de choc. Cette augmentation de LDH survient en l'absence d'hépatite virale ou de cholécystite. Après amélioration de l'état hémodynamique, les anomalies biologiques disparaissent en 7 à 10 jours. D'autres anomalies biologiques sont associées : une élévation des SGOT et SGPT à 10 fois la normale, une augmentation de la bilirubine et un allongement du temps de prothrombine⁴⁸. (Figure 8)

Figure n°8 :



Peu d'études ont évalué les modifications du bilan hépatique dans l'IC aigue décompensée. Notre travail dont les résultats sont présentés dans cette thèse a permis de mieux comprendre comment la fonction hépatique pouvait être altérée dans l'ICA et quelle était sa valeur pronostique.

✓ **Le foie cardiaque congestif**

Physiopathologie : La congestion passive du foie est directement liée à l'augmentation de la pression veineuse centrale transmise par les veines sus hépatiques aux sinusoides. L'augmentation de la pression sinusoidale est à son tour responsable de trois phénomènes : une distension sinusoidale, une élévation de la pression portale et une augmentation de la filtration liquidienne trans-sinusoidale.

- La distension des sinusoides expliquent l'hépatomégalie.
- L'élévation de la pression portale est directement liée à l'élévation de la pression veineuse centrale. Le gradient de pressions entre les veines hépatiques (pression dans l'OD) et la veine porte reste inférieure à 5mmHg.
- Enfin, en raison de l'augmentation hydrostatique dans les sinusoides, il se produit une augmentation de la filtration liquidienne vers l'espace de Disse. L'excès de liquide à ce niveau est anormalement drainé vers les lymphatiques sous-capsulaires et du pédicule hépatique puis du canal thoracique. L'augmentation du débit dans ces lymphatiques et le canal thoracique ne s'écoule pas correctement dans le tronc veineux innominé en raison de l'augmentation de pression qui y règne. La rupture des lymphatiques hépatiques sous tension, la transsudation à travers la capsule explique la formation d'ascite. Ce liquide d'ascite est riche en protéides parce qu'il a pour origine le liquide filtré à travers les capillaires sinusoides qui sont hautement perméables aux grosses molécules.

La biologie : on observe sur le plan biologique une cholestase se caractérisant par une élévation dans le plasma de la bilirubine totale, des phosphatases alcalines, et des γ GT.

Dans l'ICC, ces perturbations du bilan hépatique ont été bien étudiées. Ainsi, dans les études de Poelzl⁴⁹, Ruttman⁵⁰ et l'étude CHARM⁵¹, l'élévation de la bilirubine et des γ GT étaient des marqueurs de risque puissants de décès, de réhospitalisations pour IC et de transplantation cardiaque.

c. Le muscle squelettique

Chez l'ICC, on observe une réduction de la masse musculaire mais aussi des modifications fonctionnelles, anatomiques et métaboliques musculaires.⁵²

E. Traitements

1. Objectifs du traitement

Le traitement de l'IC a pour premier objectif de traiter la cardiopathie sous-jacente. En effet, par exemple en cas de valvulopathies significatives, il faudra traiter la valvulopathie ; en cas de cardiopathie ischémique, il faudra revasculariser le réseau coronaire si possible¹³.

La plupart des thérapeutiques efficaces dans le traitement de l'IC vont inhiber l'effet des systèmes vasoconstricteurs qui s'avèrent délétères dans l'ICC. Le traitement de l'IC à plusieurs objectifs :

- améliorer la capacité fonctionnelle des patients afin d'améliorer leur qualité de vie,
- réduire la mortalité,
- réduire les réhospitalisations pour décompensations cardiaques,
- ralentir l'évolution péjorative de la pathologie.

Comme nous allons le voir, la plupart des thérapeutiques efficaces et recommandées dans le traitement de l'IC vont agir sur les systèmes neurohormonaux mis en jeux dans l'IC.

2. Traitement de l'ICC par dysfonction systolique

Dans l'ICC par dysfonction systolique VG, le traitement médical est bien codifié. Six grandes classes thérapeutiques sont indiquées¹³. (Figure n°9)

- Les diurétiques de l'anse qui traitent la congestion mais qui n'ont pas montré d'effet sur la mortalité.
- Les inhibiteurs du système rénine angiotensine :
 - Inhibiteurs de l'enzyme de conversion,
 - Antagoniste de l'angiotensine II.
- Les bêtabloqueurs.
- Les inhibiteurs des récepteurs aux minéralo-corticoïdes.
- L'inhibiteur des canaux If.
- Les digitaliques.

Associé à ce traitement médical, et dans certaines conditions, un traitement électrique est indiqué : le pace-maker de resynchronisation associé plus/ou moins au défibrillateur.

Dans l'IC avancée, d'autre thérapeutique peuvent être proposées : l'assistance ventriculaire gauche et la greffe cardiaque.

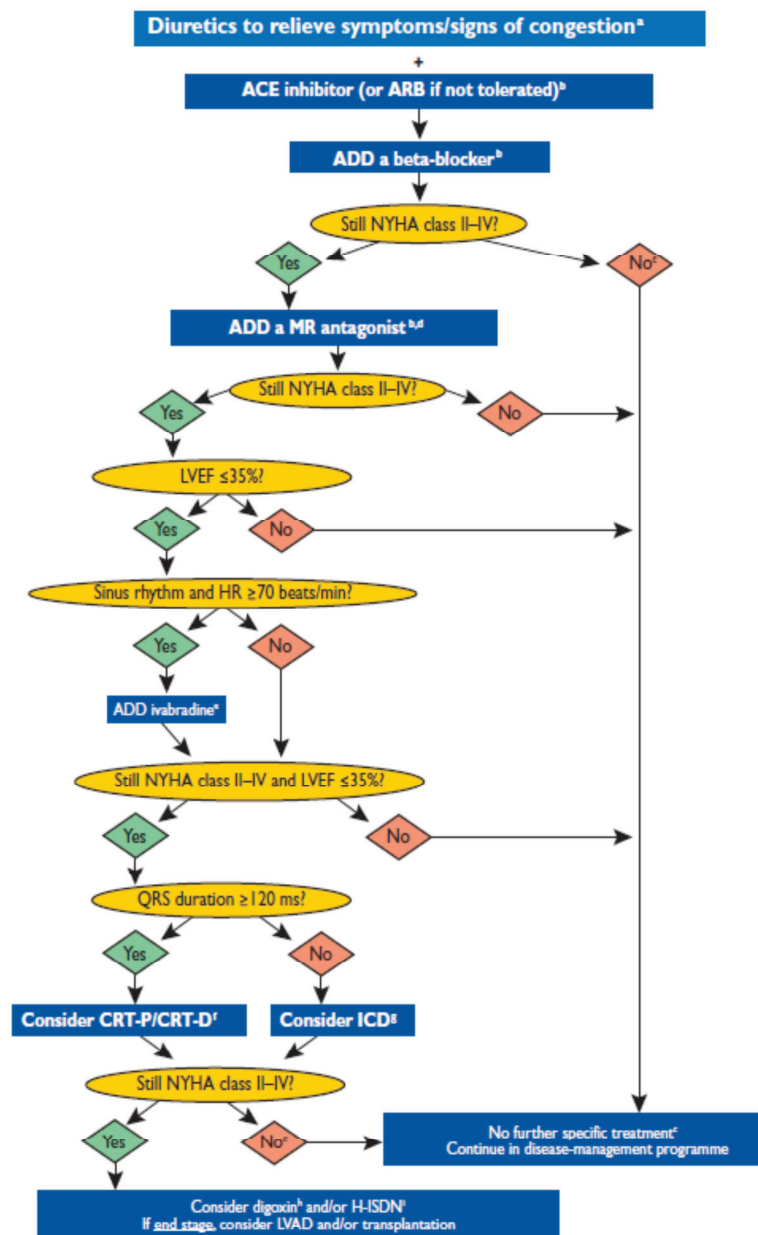
3. Traitement de l'ICC à fonction systolique VG préservée

Aucune des thérapeutiques testées n'a montré de réduction de morbi-mortalité. Le traitement reste empirique. (Figure n° 10)

Figure n°10 :

Objectifs	Mécanismes	Traitement
Symptômes (congestion)	Réduire les pressions de remplissage	Natriurétiques et Spironolactone
FC et synchronisme auriculo ventriculaire	Allonger la durée du remplissage	Bêta-;Verapamil Amiodarone
Améliorer la relaxation et/ou la compliance	Réduire la fibrose et l'hypertrophie	IEC, antialdostérone
Lutte facteur causal		Revascularisation Anti HTA

Figure n°9 :¹³



ACE = angiotensin-converting enzyme; ARB = angiotensin receptor blocker; CRT-D = cardiac resynchronization therapy defibrillator; CRT-P = cardiac resynchronization therapy pacemaker; H-ISDN = hydralazine and isosorbide dinitrate; HR = heart rate; ICD = implantable cardioverter-defibrillator; LBBB = left bundle branch block; LVAD = left ventricular assist device; LVEF = left ventricular ejection fraction; MR antagonist = mineralocorticoid receptor antagonist; NYHA = New York Heart Association.

F. Particularité de l'ICA

Comme nous l'avons vu précédemment, l'IC aigue pose des problèmes bien spécifiques.

1. Le diagnostic d'insuffisance cardiaque aigue

Le diagnostic d'ICA aux urgences n'est pas toujours aussi évident. En effet, ces patients se présentent pour une dyspnée aigue, et l'examen clinique ne permet pas à lui seul de distinguer une dyspnée d'origine cardiaque ou d'une autre étiologie. Ainsi, plusieurs études ont montré que la valeur diagnostique de l'examen clinique en aigu était faible. Quelques soient les critères cliniques évalués (les critères de Framingham, de Duke ou the Boston), la sensibilité et la spécificité de l'examen clinique pour le diagnostic d'IC était faible de l'ordre de 50-73% et 54-78% respectivement⁵³. Ceci s'explique par le fait que cette population est pluri-pathologique et que la dyspnée peut être d'origine plurifactorielle. D'autres techniques en particulier l'échocardiographie trans-thoracique (ETT) ou la mesure de l'impédance bioélectrique pourraient aider au diagnostic d'IC. En effet, l'ETT permettrait une évaluation de la fraction d'éjection VG, de la fonction diastolique, et orienterait vers l'étiologie de l'IC. Or, cette technique n'est pas disponible en pratique quotidienne ; les médecins urgentistes ne sont pas tous formés à l'ETT, c'est une technique par ailleurs coûteuse et chronophage.

Quant à l'impédance bioélectrique, elle a pour objectif de quantifier la masse corporelle et sa composition en eau, mais cette technique n'est pour l'instant pas validée. C'est à partir de ces constatations que se sont développés d'autres moyens diagnostiques pouvant être mise en œuvre rapidement et facilement : les biomarqueurs.

2. L'épidémiologie de l'insuffisance cardiaque aigue

Elle est mieux connue depuis les résultats de plusieurs registres ; deux registres européens : Euro Heart Failure Survey (EHFS)⁵⁴ et HF-Pilot⁵⁵, deux registres américains : Acute Decompensated Heart Failure National Registry⁵⁶ (ADHERE) et le registre Organized Program to Initiate Life saving Treatment in Hospitalized Patients with HeartFailure⁵⁷ (OPTIMIZE-HF), un registre anglais (NHAS audit) et un registre italien⁵⁸ (In-HF).

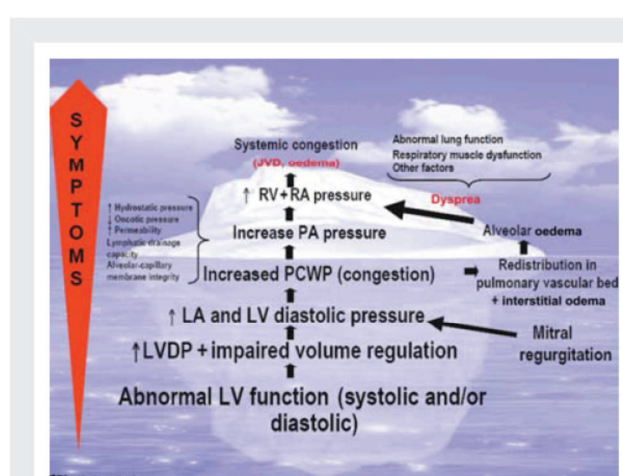
- Les particularités démographiques de chacun de ces registres sont résumées dans le tableau 4. Ces registres montrent que la majorité des patients ont des antécédents d'IC chronique (entre 57 et 88% des patients), 50 % des patients ont une FEVG >40% et très peu de patients se présentent en état de choc (<2%). Ces patients sont âgés et sont plutôt des femmes. Enfin, ces registres confirment que cette population a de nombreuses comorbidités (cardiopathie ischémique, HTA, diabète, insuffisance rénale).
- Ces études observationnelles ou registres ont aussi apporté des informations sur le pronostic de ces patients. Ainsi, la mortalité à 4 ans d'un sujet hospitalisé pour décompensation cardiaque est 2.4 fois plus élevée que celle d'un patient chronique stable (60% versus 25%). Ce pronostic dépend aussi des caractéristiques des patients hospitalisés. Ainsi, le registre EPICAL⁵⁹ (Epidémiologie de l'Insuffisance Cardiaque Avancée en Lorraine) qui incluait des patients hospitalisés avec une IC avancée avaient une mortalité de 35.4% et un taux combiné de réhospitalisations/mortalité de 81%. L'IC aigue est donc de mauvais pronostic ; des efforts sur la prise en charge thérapeutique sont nécessaires.

3. La physiopathologie de l'ICA

La principale raison d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque aiguë est la survenue d'un signe de congestion pulmonaire (œdème pulmonaire) ou périphérique (œdème des membres inférieurs, prise de poids).

Ces signes congestifs sont en rapport avec une élévation des pressions de remplissage ventriculaire G appelés congestion hémodynamique. Celle-ci survient plusieurs jours voire plusieurs semaines avant la survenue des signes cliniques. Ainsi, la congestion serait le phénomène précédant l'apparition des symptômes dans l'ICA, ce qui est résumé dans la figure n°11. Alors que dans l'ICC, la congestion serait plus secondaire à la stimulation des systèmes neuro-hormonaux secondaires à la baisse du débit cardiaque.

Figure n°11 ⁶⁰ :



RA : oreillette droite, PA : pression artérielle pulmonaire, PCWP : pressions capillaire moyenne, LA : oreillette gauche, LV : ventricule gauche, LVDP : pression télédiastolique VG, JVD : turgescence jugulaire

4. Pour le traitement de l'IC aiguë

Il existe des recommandations internationales qui ont été mises à jour récemment. Ainsi les recommandations européennes 2012¹³ concernant le traitement de l'ICA sont résumées dans le tableau 3 en annexe, les recommandations de l'ACC/AHA 2013¹¹ sont dans le tableau 4 en annexe. Les diurétiques, l'oxygénothérapie et le traitement préventif de la maladie thrombo-embolique apparaissent dans les deux recommandations. Le reste des traitements est adapté à l'hémodynamique du patient en particulier le niveau de pression artérielle. Ainsi, la prise en charge sera adaptée en présence d'un état de choc ou non, en présence d'un syndrome coronarien aigu ou non. D'autres classifications sont nécessaires dans l'appréciation clinique du patient en ICA : la classification de Forester (Figure n°12) et la classification de Killip.

Figure n°12 :

		Congestion at rest? (e.g. orthopnea, elevated jugular venous pressure, pulmonary rales, S3 gallop, edema)	
		No	Yes
Low perfusion at rest? (e.g. narrow pulse pressure, cool extremities, hypotension)	No	Warm and Dry	Warm and Wet
	Yes	Cold and Dry	Cold and Wet

Cependant, le traitement de l'IC aigue a peu évolué ces dernières années ; depuis 2001, aucun traitement n'a été approuvé dans le traitement de l'IC aigue décompensée. Ceci s'explique en partie par une grande hétérogénéité des tableaux cliniques et hémodynamique dans cette population. Ainsi, le patient peut se présenter avec un œdème aigu du poumon, en état de choc cardiogénique, avec des signes d'IC droite, avec un SCA compliqué d'IC, une crise hypertensive ou une ICA décompensée. Des études sont en cours avec de nouvelles classes thérapeutiques sur des populations bien ciblées. Les objectifs de ces thérapeutiques et les critères d'évaluation de ces études ont évolué ces dernières années. En effet, ces traitements doivent montrer qu'ils améliorent la symptomatologie et les signes cliniques de congestion, qu'ils ont un effet sur la mortalité intra-hospitalière, post hospitalière, et enfin sur les réhospitalisations. Plusieurs agents thérapeutiques sont en développement en particulier dans l'IC aigue décompensée :

- La Rolofylène qui est un antagoniste des récepteurs A1 à l'adénosine.
- La Relaxin, peptide endogène découvert chez la femme enceinte.
- L'Omecamtiv Mercarbil, premier activateur sélectif de la myosine cardiaque
- L'Uralitide, forme synthétique d'un peptide natriurétique⁶¹ produit par le rein

II. Les biomarqueurs

A. Définitions^{62, 63}

Le terme «biomarqueur» est apparu en 1989. En 2001, la définition est standardisée par le groupe de travail du NIH. Un biomarqueur est alors défini comme «une caractéristique qui est objectivement mesurée et évaluée, comme un indicateur d'un processus biologique normal, d'un processus pathologique ou d'une réponse pharmacologique à un traitement». Plusieurs types de biomarqueurs sont alors définis. Un biomarqueur peut être mesuré dans un prélèvement biologique (sang, tissu, urine), il peut être mesuré directement sur le sujet (comme la PA, le poids,...) ou cela peut être un résultat d'examen (scanner, échographie,...). Les biomarqueurs peuvent être classés en 5 classes :

- détection d'une pathologie infraclinique,
- diagnostique,
- pronostique,
- qui permet de suivre une réponse thérapeutique
- qui peut servir de substitution dans les essais cliniques.

Un biomarqueur idéal doit remplir les conditions suivantes :

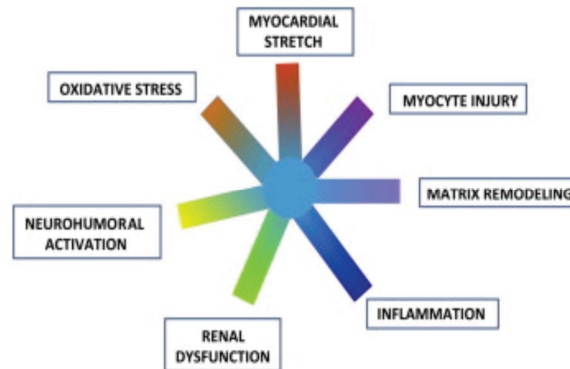
- il doit être facilement détectable,
- ses techniques de dosage doivent être reproductibles et peu onéreuses,
- ses variations de concentration doivent être prédictives du risque de survenue d'un phénotype,
- Les mécanismes cellulaires et moléculaires qui expliquent la relation entre biomarqueur et phénotypes doivent être compris,
- La relation entre concentration et amplitude du risque doit être linéaire,
- Le biomarqueur doit prédire de manière indépendante des autres facteurs de risque cliniques ou d'autres biomarqueurs la survenue du phénotype,
- La cinétique de modification de la concentration du biomarqueur doit être connue et reproductible pour un phénotype donné ou une intervention thérapeutique.

B. Les biomarqueurs dans l'insuffisance cardiaque

Les biomarqueurs dans l'IC aident au diagnostic, permettent d'apprécier le pronostic et permettent d'identifier les patients à risque de développer une insuffisance cardiaque. Les biomarqueurs actuellement validés dans l'IC appartiennent à 7 catégories physiopathologiques⁶¹. Ces catégories sont résumées dans la figure n°13. Parmi eux on distingue des marqueurs :

- du stretch myocardique : les peptides natriurétiques, ST2, MRproadrénomédulline (MRproADM)
- de la nécrose myocardique : la troponine, CPK, chaîne légère de myosine,
- du remodelage ventriculaire : metalloprotéases, ST2s, galectin-3,
- de l'inflammation : CRP, TNF α , IL6 et 18, galectin 3, ST2s,
- de l'insuffisance rénale : nGAL, cystatine C,
- de l'activation neuro hormonale : endothéline, angiotensine II, vasopressine, copeptine, apéline,
- et enfin du stress oxydatif : myéloperoxydase, acide urique.

Figure n°13 ⁶¹ :



Pour évaluer la valeur diagnostique ou pronostique d'un biomarqueur, il existe une méthodologie précise. Un certain nombre d'outils sont à notre disposition : sensibilité, spécificité et valeurs prédictives, courbes ROC (receiver operating characteristic) ^{64 65}. Un article publié récemment dans la revue *Anesthesiology* permet de faire un point sur ces outils ⁶⁶. La performance diagnostique d'un biomarqueur est souvent décrite en termes de sensibilité et de spécificité. L'analyse d'une série de valeurs paires (sensibilité; 1 – spécificité) permet d'obtenir une courbe ROC. L'aire sous la courbe (AUC) [aussi appelée c statistics] est équivalente à la probabilité pour le biomarqueur d'avoir une valeur plus élevée pour un malade que pour un non-malade et évalue donc son pouvoir discriminant. Ces courbes ROC, initialement utilisées à visée diagnostique, sont maintenant utilisées à visée pronostique, dans le but d'essayer de distinguer, lors du suivi d'une cohorte, les patients décédés des survivants. Il peut être intéressant pour une pathologie donnée d'évaluer le pronostic, non pas à un moment donné mais au fil du temps. Certains auteurs ont donc proposé de faire des courbes ROC temps dépendantes. Il est important de comparer le pouvoir discriminant d'un « modèle clinique » à celui du modèle clinique associé au biomarqueur. Cependant, l'interprétation d'une différence d'AUC entre deux modèles n'est pas facile et n'est pas toujours pertinente cliniquement. Comment interpréter une AUC qui passerait de 0.8 à 0.83 après adjonction d'un biomarqueur ? Le calcul de p est-il suffisant pour évaluer l'apport réel d'un biomarqueur ? Pencina⁶⁷ MJ et coll ont donc proposé un nouvel outil : le NRI (Net Reclassification Improvement), pour chaque patient, on calcule une probabilité d'événements (décès, réhospitalisation...) à partir de deux modèles cliniques sans et avec adjonction du biomarqueur. Les patients sont ensuite classés à partir de leur probabilité entre différentes catégories de risque prédéfinies (faible, moyen et haut risque, le plus souvent). Le NRI correspond à la proportion de patients changeant de catégorie à risque (reclassés) dans la bonne direction. Le reclassement est positif si le nouveau modèle place les patients avec événement dans les groupes à risque plus élevé et les patients sans événement dans les groupes à risque moins élevé ⁶⁸. Nous verrons dans le chapitre résultat que ces techniques statistiques ont été utilisées dans la plus part des articles.

Dans le chapitre suivant, nous aborderons de façon plus détaillée les biomarqueurs qui ont été évalués dans l'ICA. Nous distinguerons les marqueurs diagnostiques et pronostiques.

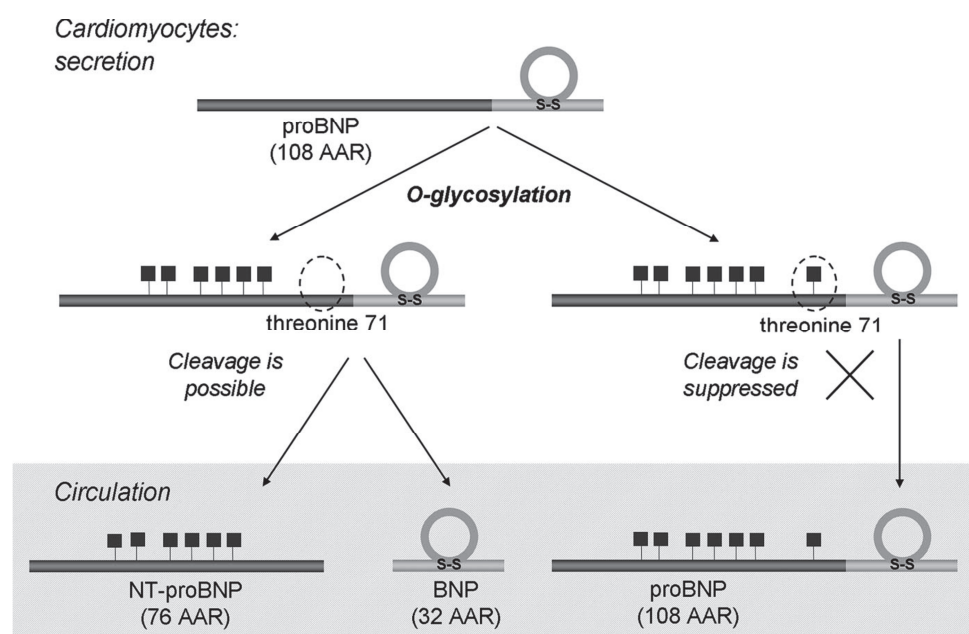
1. Les peptides natriurétiques

1.1. Biochimie

a. Le BNP, NTproBNP, proBNP

Le BNP1-32 (BNP) et le NT-proBNP1-76 (NT-proBNP) sont originaires du même précurseur, la prohormone proBNP1-108 (proBNP). Lors de stress cardiaque mécanique tels que l'étirement des cardiomyocytes secondaire à une surcharge de volume ou de pression intra-ventriculaire ou à une augmentation de tension de la paroi, la transcription du gène NTPB est induite. Il en résulte une augmentation de la production du précurseur de l'hormone proBNP (pré-proBNP). Après l'excision du peptide signal, le proBNP est en outre clivé entre la Arginine 76 et la sérine 77 par la corine ou les protéases furine en BNP et NT-proBNP (figure n°14). Il a été récemment montré que, contrairement au peptide natriurétique auriculaire (ANP), le proBNP est principalement sécrétée comme une protéine O-glycosylée dans les cellules exprimant NTBP ou par les cardiomyocytes humains primaires en culture. Parmi les sept acides aminés glycosylés qui ont été identifiés dans des cellules CHO cells7, la thréonine (T) en position 71, qui est située à proximité du site de clivage de la furine et de la Corine, joue un rôle crucial dans la régulation du clivage du proBNP. Ainsi la glycosylation T71 empêche le proBNP d'être clivé par Corine et furine⁶⁹. On retrouve dans le plasma du BNP, du NT-proBNP mais aussi du proBNP glycosylé et non glycosylé.

Figure n°14⁶⁹



b. Le peptide natriurétique atrial (ANP)

L'ANP est un peptide natriurétique de 28 acides aminés qui est rapidement libéré dans la circulation en réponse à l'étirement pariétal des cellules atriales. En raison de sa faible demi-vie (2-5 minutes), les dosages d'ANP ne sont pas fiables. La partie N-terminale est plus stable et sa demi-vie plus longue que la partie biologiquement active mais elle est aussi sujette à la dégradation et à la polymérisation, ce qui limite aussi sa fiabilité. Le MidregionalproANP (MRproANP), précurseur de l'ANP, est plus stable et donc plus fiable comme biomarqueur que l'ANP.

1.2. Valeurs diagnostiques

a. du BNP

C'est l'étude Benchmark Breathing Not Properly publiée en 2002 par Maisel⁷⁰ qui a montré la première que le dosage du BNP associé à la clinique, améliorait le diagnostic d'ICA chez des patients hospitalisés aux urgences pour dyspnée aiguë. Dans cette étude, l'analyse de la courbe ROC du BNP pour le diagnostic d'IC montrait une aire sous la courbe à 0.91 avec un seuil de 100ng/l, une sensibilité de 30% et spécificité de 76%. Le dosage de BNP en plus de l'examen clinique de l'urgentiste permettait d'améliorer le taux d'indécision du médecin de 43% à 11%. Le taux de BNP est corrélé au niveau de pression capillaire pulmonaire, à la classe NYHA.

b. du NT-proBNP

Plusieurs études ont testé sa valeur diagnostique pour l'ICA chez des sujets hospitalisés pour dyspnée aiguë. Ainsi, l'étude de Christchurch publiée en 2003 a montré que les patients hospitalisés pour ICA avaient un taux de NT-proBNP plus élevé que les patients hospitalisés pour une dyspnée d'autre origine. Dans cette étude, les auteurs ont mis en évidence que la concentration de NT-proBNP était bien plus élevée dans l'ICA que chez des sujets stables ambulatoires. Dans cette étude, le dosage de NT-proBNP (Roche diagnostics, Indianapolis, IN) était comparé au dosage du BNP (Biosite San Diego, SA). Les auteurs ont montré que ces deux biomarqueurs avaient une même aire sous la courbe à 0.89 pour le diagnostic d'ICA.

Une autre étude publiée par Bayes-Genis^{71, 72} en 2004 a montré que le NT-proBNP avait une excellente valeur diagnostique dans une population hospitalisée en urgence pour dyspnée avec une AUC de 0.96. Les investigateurs de cette étude ont proposé deux seuils : un seuil de 253ng/ml en dessous duquel la probabilité diagnostique est faible et un seuil à 973 ng/ml au-delà duquel la probabilité diagnostique est élevée.

Plus récemment, Mueller et al.⁷⁰ ont comparé en face à face le dosage du NT-proBNP (Roche Diagnostics) et du BNP (Abbott Park IL) pour l'évaluation diagnostique de patients hospitalisés pour dyspnée aiguë. Dans cette étude comme dans la précédente, l'aire sous la courbe était comparable pour les deux biomarqueurs, le seuil diagnostique du NT-proBNP dans cette étude était de 825ng/l assez comparable à celui de l'étude de Barcelone.

Enfin, l'étude qui a confirmé la valeur diagnostique du NT-proBNP pour le diagnostic d'ICA dans une population hospitalisée pour dyspnée aiguë, est l'étude de Januzzi publiée en 2005 (ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study)⁷³. Le NT-proBNP a été dosé chez 599 patients dont 209 sujets en ICA. Le taux de NT-proBNP était plus élevé chez les sujets avec ICA que ceux avec une dyspnée non cardiaque (4435 versus 131 ng/l, $p < 0.0001$). Par ailleurs, le taux de NT-proBNP était corrélé à la classe fonctionnelle NYHA. En analyse multi variée l'élévation du taux de NT-proBNP était le facteur le plus prédictif du diagnostic d'ICA. Par ailleurs, le NT pro BNP isolé avait une bonne valeur diagnostique avec une aire sous la courbe à 0.94, et 0.96 s'il était associé au diagnostic clinique habituel. De la même façon que dans les autres études, deux seuils ont été mis en évidence : un seuil de 300ng/l permettant d'exclure le diagnostic d'ICA (valeur prédictive négative

de 99%) et un seuil de 900ng/l au delà duquel le diagnostic d'ICA peut être retenu (valeur prédictive positive de 76% comparable à celle du BNP pour un seuil de 100ng/l). L'étude PRIDE a aussi montré que le seuil diagnostique du NT-proBNP dépendait aussi de l'âge du patient.

L'étude ICON⁷⁴ dont l'objectif était de déterminer le seuil optimal du NT-proBNP a confirmé ce résultat, permettant de définir un seuil diagnostique du NT-proBNP en fonction de l'âge : <50 ans seuil à 450ng/l, entre 50 et 75 ans à 900ng/l, au delà de 75ans seuil à 1800ng/l, seuil d'exclusion du diagnostic à 300ng/l indépendant de l'âge. D'autre part, il faut aussi tenir compte pour l'analyse des résultats, de la présence d'une ICC préexistante et toujours comparer les résultats au taux « sec » de BNP ou NT-proBNP.

c. du proBNP

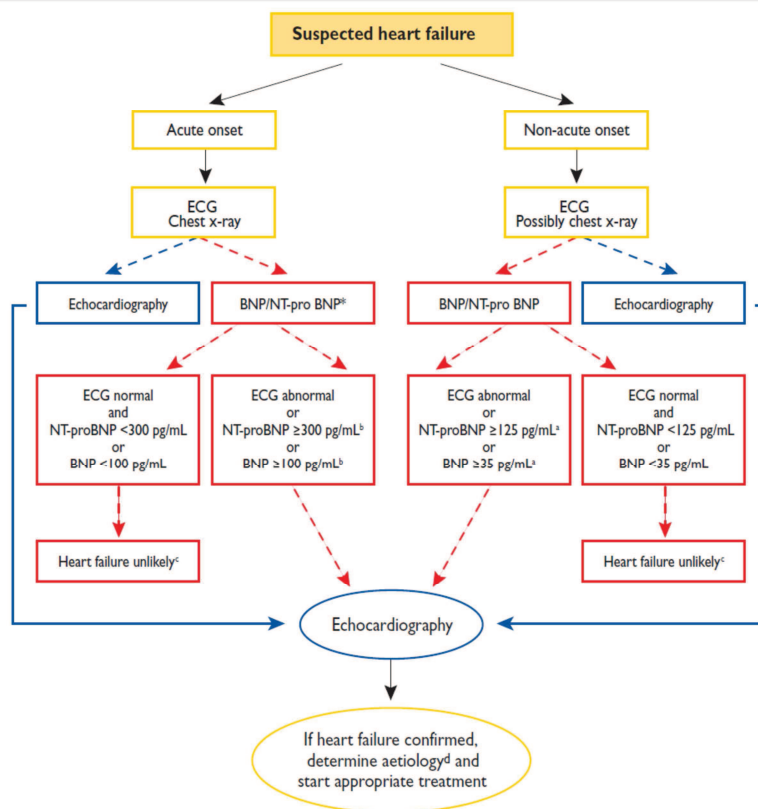
A notre connaissance, aucune autre étude n'a évalué la valeur diagnostique du proBNP. En effet, on sait que la plupart des techniques de dosages du NT-proBNP et du BNP dosent aussi le proBNP ; il faut donc avoir à disposition une technique spécifique au dosage du proBNP ¹³⁵.

d. du MR-proANP

La valeur diagnostique du MR-proANP a été évaluée dans une population de 1641 sujets hospitalisés pour dyspnée aiguë dans l'étude BACH ⁷⁵. Une bonne corrélation a été mise en évidence entre le BNP, le NT-proBNP et le MR-proANP dans la population des patients avec ICA. L'analyse de la courbe ROC a montré une AUC de 0.90 pour le MR-proANP, 0.91 pour le BNP, et 0.90 pour le NT-proBNP. La combinaison du dosage du MR-proANP au dosage du BNP ou du NT-proBNP améliorerait la capacité à prédire le diagnostic d'ICA en particulier chez les sujets avec insuffisance rénale, obésité, ou si le BNP et NT-proBNP étaient en zone grise. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer l'intérêt du dosage de MR-proANP pour le diagnostic d'IC. Pour l'instant, ce dosage n'est pas recommandé.

A la suite des résultats de ces différentes études, le BNP et le NT-proBNP sont actuellement les gold standard pour le diagnostic d'insuffisance cardiaque aiguë chez des sujets hospitalisés pour dyspnée aiguë. Les sociétés savantes en particulier la Société Européenne de Cardiologie recommandent de doser la concentration du BNP ou du NT-proBNP pour diagnostiquer une IC chez des patients hospitalisés pour dyspnée aiguë¹³ (figure 15).

Figure n°15 ¹³



1.3. Valeurs pronostiques des peptides natriurétiques

a. Du BNP et NT-proBNP

Dans plusieurs études réalisées chez des patients hospitalisés pour IC aigue décompensée, le BNP et le NT-proBNP ont démontré leur intérêt dans la prédiction du décès ou des réhospitalisations. Dans le registre ADHERE ⁷⁶, parmi 48629 patients hospitalisés pour ICA, il y avait une relation linéaire entre le BNP d'admission et la mortalité après ajustement sur les facteurs de risque cliniques et biologiques.

Une méta analyse de Doust et ses collègues a compilé 19 études qui évaluaient la valeur pronostique du BNP en terme de décès et survenue d'événements cardio-vasculaires chez des patients hospitalisés pour ICA ⁷⁷. Cette étude a montré que pour chaque augmentation de BNP de 100pg/ml était associée une augmentation du risque de décès de 35% (95%CI 22-49%, p=0.096). De même, un taux élevé de NTproBNP chez des patients hospitalisés pour ICA était prédicteur de l'évolution à moyen et long terme (décès à 76 jours et un an) ⁷⁴. Ces études ont évalué la valeur pronostique du BNP et NT-proBNP à l'admission ; d'autres études ont évalué la valeur pronostique de ces deux biomarqueurs dosés en sortie d'hospitalisation pour ICA. En sortie d'hospitalisation, la concentration de ces biomarqueurs avait une valeur pronostique plus marquée que celle de l'admission. ^{78 79 80}. Dans l'étude SURVIVE, le BNP a été évalué à J1, J3 et J5. Il a été montré qu'une diminution rapide de sa valeur lors de la prise en charge était un facteur de bon pronostic. Une réduction de plus de 30% du taux de BNP initial, obtenue dans les 5 jours, permettait d'observer une baisse de la mortalité à 6 mois. La mortalité passe de 30,3% chez les patients avec un BNP qui reste stable à 17,9% chez les patients où une réduction de la valeur du BNP a été observée ⁸¹. Ces résultats posent la question de l'intérêt du monitoring thérapeutique durant l'hospitalisation du patient IC en fonction des concentrations de BNP afin de réduire les réhospitalisations et le risque de décès. (januzzi 2012)

b. Du MR-proANP

Une étude a évalué la valeur pronostique du MR-proANP dans l'IC aigue décompensée. Dans l'étude PRIDE publiée par Shah (Shah 2012), un taux élevé de MR-proANP était un facteur prédictif indépendant de mortalité à 1 an (HR=2.99, p=0.001) et à 4 ans (HR=3.12, p=0.001).

Tous ces résultats montrent que les peptides natriurétiques restent le gold standard pour le diagnostic d'IC. D'autres biomarqueurs ont été étudiés ou sont étudiés ; et c'est leur valeur pronostique plus que diagnostique qui est actuellement appréhendée.

2. Les autres biomarqueurs pronostiques

2.1. La troponine

La troponine est habituellement utilisée pour le diagnostic d'infarctus du myocarde aigu, mais celle-ci est aussi élevée dans des différentes situations cliniques. Une d'entre-elle est l'insuffisance cardiaque. Les causes expliquant l'élévation de la troponine dans l'IC sont multiples. On retiendra les origines ischémiques avec ou sans lésions coronaires macroscopiques, les phénomènes cytotoxiques, inflammatoires ou d'apoptose. Cependant, quelles que soient l'origine de la troponine dans l'IC, elle est considérée comme un puissant biomarqueur pronostique. L'émergence des dosages hypersensibles de la troponine (Tnhs) font que la nécrose myocardique est maintenant détectée chez un grand nombre de patients IC.

Parmi les 69259 patients en IC de la cohorte ADHERE, Peacock et coll. ont pu observer qu'une augmentation de ces valeurs était de mauvais pronostic. En prenant comme valeur seuil 1 µg/L pour TnI ou 0,1 µg/L pour TnT, la mortalité pendant le séjour à l'hôpital était de 8% pour les patients au-dessus du seuil contre 2,7% pour les autres ⁸².

Xue a démontré dans une population de patients hospitalisés pour ICA décompensée que la concentration de la TnI hs était fréquemment augmentée, et que les sujets avec une TnI hs élevée à l'admission étaient plus à risque de mortalité et de réhospitalisations. Par ailleurs, si la TnI hs augmentait pendant l'hospitalisation, la mortalité à 90 jours était significativement plus élevée dans cette population⁸³. Une autre étude combinant le dosage du NT-proBNP et ST2s au dosage de la TnT hs a montré que l'association de ces biomarqueurs augmentait la valeur pronostique de mortalité ^{84 85}.

2.2. La MR-proADM

Elle a été décrite pour la première fois en 1993 dans le tissu de phéochromocytome humain. C'est un neuropeptide sécrété par les cellules endothéliales, les cardiomyocytes et les fibroblastes. Sa concentration plasmatique est augmentée dans l'hypertension artérielle, l'athérosclérose, l'hypertension artérielle pulmonaire, l'insuffisance rénale chronique, le sepsis et dans l'insuffisance cardiaque chronique. Elle est pourvue de propriété vasodilatatrice et natriurétique. Elle augmente la contractilité myocardique par un mécanisme indépendant de l'AMP cyclique. Les concentrations d'ADM sont élevées dans l'IC. Elles sont corrélées avec la baisse de la fraction d'éjection VG, l'augmentation des pressions pulmonaires et la présence d'une dysfonction diastolique^{85,86-88}.

La perfusion d'ADM chez des patients IC a entraîné une vasodilatation significative, une augmentation de l'index cardiaque et une réduction de la pression capillaire moyenne⁸⁶. Ainsi, l'ADM apparaît comme un mécanisme de compensation dans l'IC.

Le dosage de l'ADM est difficile, il existe un dosage de sa forme inactive la MR-proADM (Brahms, immuno analyse par chimiluminescence).

La MR-proADM a surtout été testée comme marqueur pronostique chez des patients hospitalisés pour dyspnée aigue, chez des patients hospitalisés pour ICA et enfin chez des insuffisants cardiaques chroniques stabilisés.

L'étude BACH publiée par Maisel ⁷⁵ en 2010 a comparé la valeur prédictive de la MR-proADM à celle du BNP et de la troponine sur la mortalité à 90 jours chez des patients hospitalisés aux urgences pour dyspnée aigue en rapport avec une ICA (1641 patients au total, 568 patients en ICA). L'analyse de la courbe ROC a montré que la MR- proADM avait une meilleure valeur prédictive que le BNP (aire sous la courbe à 0.73 pour MR-proADM et 0.62 pour le BNP, $p<0.001$). En analyse multivariée, la MR-proADM et non le BNP avait une valeur pronostique indépendamment de l'âge, du sexe, de la créatininémie et de l'élévation de la troponine ($p<0.001$). A signaler dans cette étude qu'aucun des biomarqueurs ne prédisaient les rehospitalisations. Plus récemment, une étude publiée par SHAH a confirmé la valeur pronostique de la MR-proADM en terme de mortalité à 1 an ; la MR-proADM avait la meilleure aire sous la courbe par rapport à la MR-proANP et au NT-proBNP. Par contre, après un an MR-proANP et NT-proBNP avaient les meilleures aires sous la courbe pour la mortalité ⁸⁹.

D'autres études doivent confirmer ces résultats avant que ce biomarqueur soit utilisable en pratique clinique.

2.3. Le ST2 soluble (ST2s)

Il appartient à la famille des récepteurs de l'Inter Leukines (IL- I). Il existe sous deux formes, une soluble et une autre transmembranaire. Il se lie à l'IL33 qui a des effets anti-fibrotique et anti-remodelage. In vitro, ST2 est induit par les cardiomyocytes et fibroblastes exposés à un stress biomécanique. ST2 est considéré comme un marqueur du remodelage et de la fibrose myocardique.

L'origine du ST2 soluble chez le patient atteint d'insuffisance cardiaque aigue ou chronique n'est pas claire.

Pour l'instant, il n'existe pas de dosage disponible en pratique clinique.

ST2 n'a pas d'intérêt pour le diagnostic de l'insuffisance cardiaque ; par contre ST2s a un intérêt pronostique :

- En post infarctus du myocarde⁹⁰, ST2s est associé à une augmentation du risque de mortalité ou survenue d'une IC à 1 mois indépendamment des taux de peptides natriurétiques, et ST2s est corrélé aux marqueurs de structure et de fonction cardiaque (échocardiographie).
- ST2 a été évalué dans une population de patients hospitalisés pour dyspnée aigue⁹¹, 599 patients dont 209 patients en ICA. Il existait dans cette étude une relation concentration dépendante entre ST2 et mortalité. Une concentration de ST2s $>0.2\text{ng/ml}$ prédisait la mortalité à 1 an chez les patients IC ou non (AUC 0.74, 95%, CI=0.70-0.78). La valeur pronostique de ST2 en terme de mortalité s'additionnait à celle du NT-proBNP à 1 an et à 4 ans.
- Dans l'insuffisance cardiaque aigue, la concentration de ST2 s est corrélée au stade NYHA, à la FEVG, à la clairance de la créatinine, au taux de peptides natriurétiques et à la CRP⁹².

Le ST2s n'a pour l'instant pas d'application clinique. Des dosages plus sensibles sont en cours de développement.

2.4. La C-Reactive Proteine (CRP)

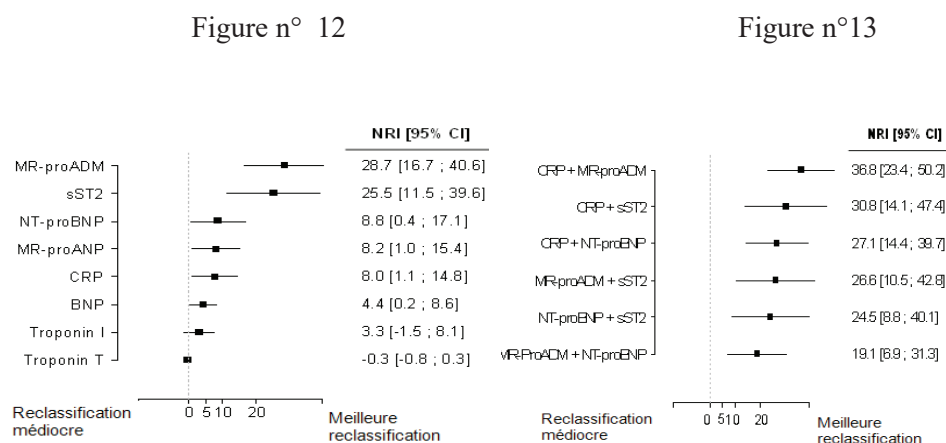
Dans l'ICC la valeur pronostique de la CRP est bien connue. Plusieurs études ont montré que le taux de CRP était élevé dans l'ICC quelque soit sa cause et que cette augmentation du taux de CRP était associé à une augmentation de la morbi-mortalité⁹³. Dans l'ICA, peu d'études ont exploré la valeur

prognostique de l'élévation de la CRP. Mueller en 2006 a montré chez 214 patients hospitalisés pour ICA, qu'un taux de CRP > 25mg/l était un indicateur indépendant de mortalité à 24 mois. Dans la cohorte FINN-AKVA, la C-reactive protein est apparu comme un facteur prédictif indépendant de mortalité à 1 an, dans une population de sujets hospitalisés pour ICA ⁹⁴.

Dans une étude publiée récemment, Lassus⁹⁵ a comparé la valeur pronostique de plusieurs biomarqueurs décrits précédemment soient : BNP, NT-proBNP, MR-proANP, MR-proADM, CRP, ST2s, troponine I et T dans une population de 5360 patients hospitalisés pour ICA. La capacité de chaque biomarqueur à améliorer la prédiction du risque au-dessus du modèle clinique a été évaluée. L'auteur a comparé la valeur pronostique de ces biomarqueurs pris isolément et a déterminé quel était l'apport de chacun de ces biomarqueurs puis de leur association sur la prédiction de la mortalité à 30 jours et un an par rapport à un modèle purement clinique. Les résultats sont présentés ci-dessous (Figure n°12 et 13). Dans cette étude, les biomarqueurs testés fournissent une valeur incrémentielle pour la stratification du risque des patients hospitalisés pour ICA décompensée. Ces biomarqueurs sST2, MR-proADM, les peptides natriurétiques et la CRP, sont le reflet des différentes voies physiopathologiques. Ces biomarqueurs ajoutés à la valeur pronostique des facteurs de risque cliniques habituels ont permis dans cette étude de prédire la mortalité à court terme et à un an.

Figure n°12 : NRI pour la mortalité à 30 jours avec 1 biomarqueur

Figure n°13 : NRI pour la mortalité à 30 jours avec 2 biomarqueurs



2.5. Galectin-3

Elle est sécrétée par les macrophages activés. Elle favorise leur migration, la prolifération des fibroblastes et le développement de la fibrose. La surexpression cardiaque de galectin- 3 a été mise en évidence la première fois chez des rats hypertendus avec hypertrophie ventriculaire gauche. Ainsi, le dosage plasmatique de galectin-3 a été étudié comme biomarqueur dans l'IC⁹⁶.

Chez 240 patients atteints d'ICC stables, suivis pendant 3.4 ans, la concentration plasmatique de galectin- 3 était fortement liée au devenir de ces patients en particulier la mortalité (HR1.95, 95% CI 1.24-3.09, p=0.004)⁹⁷.

Dans une population de patients hospitalisés pour ICA décompensée, galectin-3, apeline et NT-proBNP ont été dosés à l'admission⁹⁸. La concentration de galectin-3 à l'admission avait une valeur prédictive de mortalité à 6 mois plus élevée que celle du NT-proBNP même après ajustement sur les facteurs de risques habituels. L'association galectin-3 et NT-proBNP prédisait le mieux la mortalité.

De Boer a évalué la valeur pronostique à 18 mois (Hospitalisation pour IC ou mortalité toute cause) de galectin- 3 dans une population de 592 patients hospitalisés pour décompensation cardiaque, sur cardiopathie à fonction systolique préservée ou altérée. Galectin-3 était dosé en fin d'hospitalisation.

Cette étude a montré que la galectine-3 était un marqueur pronostique indépendant de réhospitalisations ou décès dans cette population. Ces résultats étaient plus marqués dans la population des patients IC à fonction systolique préservée⁹⁹.

Le dosage de galectine-3 n'a pour l'instant pas d'application clinique.

2.6. La copeptine

La copeptine ou vasopressine ou la neurophysine II sont dérivées d'un précurseur : la prohormone AVP synthétisée dans l'hypothalamus et qui est sécrétée dans le sang par la glande pituitaire. La vasopressine joue un rôle dans le maintien de la PA en favorisant une réabsorption d'eau par le rein (récepteur V2). Elle est responsable, en partie, de la vasoconstriction et du remodelage VG (récepteur V1). Dans l'IC, la concentration de vasopressine augmente avec l'altération de la classe NYHA. La copeptine est la partie C terminale de la prohormone AVP, elle est plus stable dans le plasma et elle est donc plus facile à doser. Dans l'étude OPTIMAAL, 224 patients hospitalisés pour infarctus du myocarde aigu avec manifestations d'IC ou FEVG<35%, la copeptine s'est avérée être le facteur le plus prédictif de mortalité (AUC 0.81) plus que le BNP (AUC 0.66; P = 0.0063 vs. copeptine) ou le NT-proBNP (AUC 0.67; P = 0.0016 vs. copeptine)¹⁰⁰. Dans l'étude BACH⁷⁵, 557 patients ont été hospitalisés pour ICA. Cette étude a montré que les patients qui avaient un taux de copeptine augmenté à l'arrivée avaient une mortalité, un taux de réadmission accru à 90 jours, en particulier les patients qui avaient une hyponatrémie.

D'autres types de biomarqueurs sont en cours d'évaluation dans l'insuffisance cardiaque en particulier les microARNs.

3. Les autres biomarqueurs : les microARNs (miR)

3.1. Généralités

Les microARNs ont été découverts au cours des années 1990—2000. Ce sont de petits ARNs non codants qui interviennent dans la régulation post-transcriptionnelle des ARN messagers. Ils régulent entre 10 et 30 % des gènes codants. Le nombre total de microARN reste¹⁰¹ controversé¹⁰². On dénombre au moins 1000 microARNs humains. Ils régulent l'expression des ARNm et donc leur traduction en protéine.

Selon leur activité, certains auteurs ont classé les microARNs schématiquement en trois classes :

- ⇒ inactivation totale de la cible : le microARN réprime totalement l'ARNm
- ⇒ modulation de l'expression : l'ARNm reste fonctionnel mais à un niveau inférieur à ce qu'il serait en l'absence du microARN
- ⇒ sans effet (neutre) : ce seraient des miARNs spécifiques d'espèce amenés à disparaître au cours de l'évolution.

L'expression de ces microARNs est spécifique d'une cellule ou d'un tissu. Ainsi miR -1 est majoritairement exprimé par le cœur chez l'homme et la souris ou il représente 45% de tous les microARNs exprimés.

Les microARNs décrits dans les différentes espèces sont enregistrés et répertoriés sur un site internet : www.mirbase.org. Ce site reprend les noms des microARNs, leurs séquences, leurs précurseurs, leurs cibles connues ainsi que des liens vers des algorithmes permettant de prédire leurs cibles potentielles. Les microARNs sont désignés par un chiffre qui correspond à l'ordre de découverte des différents microARNs. Si des microARNs ont la même séquence mais proviennent de différentes régions du génome, il leur est attribué un suffixe numérique. Des séquences ne différant que d'une ou 2 bases auront des lettres comme suffixes (par exemple miR-181b).

Les microARNs ont un rôle modulateur dans la biologie des systèmes mais aussi en pathologie (cf. les cancers) ou en physiologie (cf. au cours de l'embryogenèse). Ceci explique le foisonnement de travaux sur les microRNAs dans la pathologie cancéreuse mais aussi dans les pathologies cardio-vasculaires.

Les microARNs sont détectables dans le plasma, les plaquettes, les érythrocytes et dans les cellules nucléées du sang.

3.2. MicroARNs en cardiologie

Les microARNs plasmatiques sont très stables ainsi ils ont été étudiés comme biomarqueurs dans les pathologies cardio-vasculaires. Plusieurs études ont évalué l'intérêt diagnostique des microARN dans l'infarctus du myocarde^{101, 103, 104, 105}. Il ressort que 4 microARNs (miR-208a, miR 499, miR -1, et miR-133) sont significativement augmentés dans le plasma de patients hospitalisés pour infarctus du myocarde dans l'heure qui suit le début des symptômes. Parmi ces 4 microARNs seul le miR-208a semble être le plus spécifique du cœur. Les 3 autres sont exprimés par le cœur mais aussi dans le muscle squelettique. La place des microRNAs comme biomarqueurs diagnostiques et/ou pronostiques de l'IC reste débattue.

3.3. MicroARNs plasmatiques dans l'IC.

Plusieurs études se sont appliquées à étudier les microRNAs chez des patients porteurs d'une IC. Tijssen¹⁰⁶ et ces collaborateurs ont identifié 6 microARNs chez des patients IC parmi eux le miR-423-5p était fortement associé au diagnostic d'ICA. Ces résultats ont été confirmés par Goren¹⁰⁷ qui a montré que la concentration de 4 microARNs (miR-423-5p/-320a/-22/92b) était augmentée chez des patients porteurs d'une ICC stable et qu'ils étaient corrélés aux concentrations de peptides natriurétiques et à la dilatation ventriculaire. L'auteur concluait que ces miRs pourraient avoir un intérêt pronostique dans l'ICC. Plus récemment Ellis¹⁰⁸ a montré que le miR-423-5p n'était pas prédicteur du diagnostic d'IC. Elle a, dans la même étude, montré que 4 autres miRs (miR-103, miR-142-3p, miR-30b et miR-324-3p) étaient down régulés dans la population des IC et qu'avec les miR-199a-3p, miR-23a, miR-27b, et miR-324-5p, ils étaient associés au diagnostic d'IC même si les aires sous la courbe ne dépassaient pas 0.67.

Le rôle de ces miR au niveau cardiaque n'est pas encore complètement élucidé mais Zhu¹⁰⁹ dans son article montre que les miR-1/-23 ont rôle dans l'hypertrophie cardiaque, miR-23/-126 dans l'angiogenèse, miR-21/-23 dans les phénomènes d'apoptose et enfin miR-21 dans la fibrose myocardique.

Ces différentes études n'apportent pas de réponse à l'intérêt des microARNs dans l'évaluation pronostique de l'IC. Dans le chapitre résultat, nous verrons l'intérêt pronostique de certains miRs dans l'ICA.

Au terme de cette revue bibliographique, 4 questions majeures émergent : 1- préciser l'épidémiologie de l'ICA en France lors d'un observatoire d'une journée des hospitalisations pour ICA dans 170 hôpitaux français (OFICA), 2- identifier la puissance diagnostiques et pronostiques des peptides natriurétiques lors de l'ICA, 3- définir l'importance des modifications post-transcriptionnelles de ces PNs lors de l'ICA, 4- rechercher de nouveaux biomarqueurs

Résultats

I. Spectre Clinique du syndrome d'insuffisance cardiaque aiguë, image de la vraie vie ou étude OFICA.

Current aspects of the spectrum of acute heart failure syndromes in a real-life setting: the OFICA study.

Damien Logeart*, Richard Isnard, Matthieu Resche-Rigon, Marie-France Seronde, Pascal de Groote, Guillaume Jondeau, Michel Galinier, Genevieve Mulak, Erwan Donald, Francois Delahaye, Yves Juilliere, Thibaud Damy, Patrick Jourdain, Fabrice Bauer, Jean-Christophe Eicher¹, Yannick Neuder, and Jean-Noel Trochu¹, on behalf of the working group on Heart Failure of the French Society of Cardiology†

Comme nous l'avons vu dans l'introduction l'ICA est la première cause d'hospitalisation chez les sujets de plus de 65 ans, elle représente un problème de santé publique, et un certain coût. Elle est associée à une mortalité hospitalière, à un taux de réhospitalisations et de mortalité après la sortie significatifs. Ces constatations ont conduit le groupe insuffisance cardiaque de la Société Française de Cardiologie à mettre en place un Observatoire Français de l'Insuffisance Cardiaque Aigue : OFICA qui consistait en une photographie sur une journée de tous les patients hospitalisés pour ICA dans un échantillon représentatif des hôpitaux français.

Le but de cette étude était de déterminer le parcours du patient avant l'hospitalisation, les caractéristiques cliniques, biologiques de cette population, les traitements de sortie et les facteurs prédictifs de mortalité hospitalière.

Méthodes :

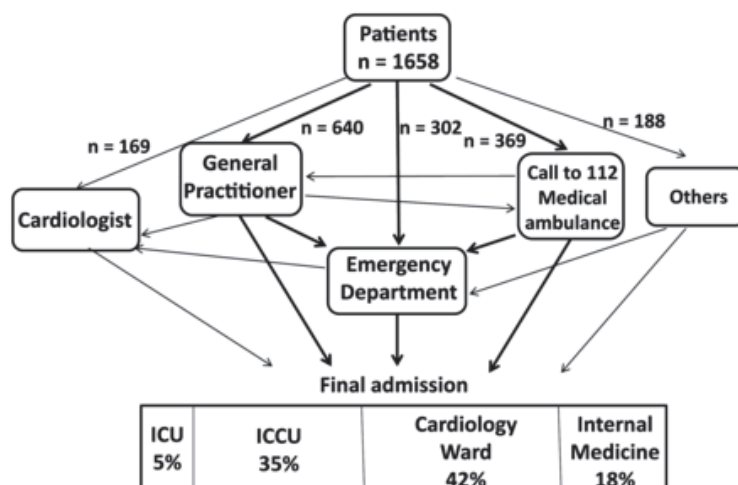
Pour ce faire, nous avons mené une étude observationnelle sur une journée de tous les patients hospitalisés pour ICA dans 170 hôpitaux français.

Résultats :

Un total de 1658 patients (âge médian de 79 ans, soit 54.8% d'hommes) a été inclus.

L'analyse des données montrent que les médecins de famille sont le premier contact médical dans 43% des cas, les patients sont été admis dans les services d'urgence dans 64% des cas. (figure n°16)

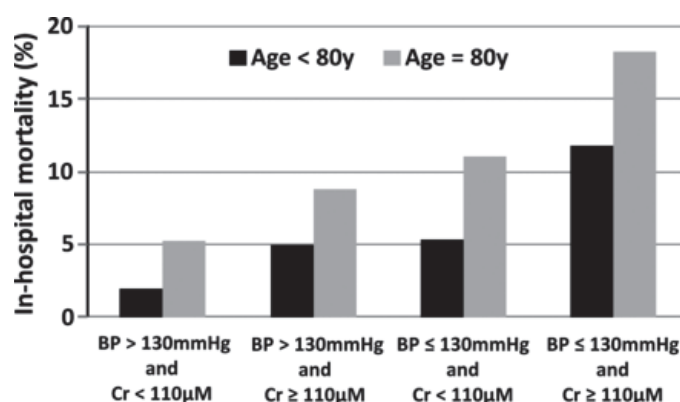
Figure n°16 :



La présentation clinique à l'admission était principalement une ICA décompensée (48%) ou un œdème pulmonaire aigu (OAP) (38%). Parmi les comorbidités retrouvées, on notait un diabète chez 31.1% des patients et une bronchite chronique obstructive dans 20.9% des cas. Soixante treize pourcents des patients avaient des antécédents d'ICC. L'insuffisance rénale sévère définie par un $DFG \leq 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ était présente chez 15% des patients. Les facteurs précipitant la survenue de l'ICA les plus fréquents étaient l'infection et les troubles du rythme respectivement dans 27.2% et 23.7% des patients. Les syndromes coronariens aigus étaient associés à l'ICA dans 13.4% des cas, avec plus d'état de choc et d'œdème aigu du poumon chez ces patients.

La mortalité hospitalière était de 8.2%. La mortalité hospitalière était variable selon le tableau clinique initial, 7.3, 7.4, 13.7, et 16.8%, respectivement pour l'OAP, l'ICA décompensée, IC droite et état de choc ($P = 0.003$). En analyse multivariée, les facteurs à l'admission indépendants, prédictifs de mortalité hospitalière étaient l'âge, la pression artérielle systolique, la créatininémie et la présence d'une fibrillation auriculaire. (Figure n°17)

Figure n°17 :



La durée moyenne d'hospitalisation était de 13 jours. Plus de 80% des patients ont eu un dosage des peptides natriurétiques et une échocardiographie. Trente six pourcents des patients avaient une fraction d'éjection préservée ($FEVG > 50\%$) avec des caractéristiques cliniques spécifiques. La mortalité hospitalière était plus élevée chez les patients avec une dysfonction systolique VG que ceux avec une fonction systolique préservée (8.3% vs. 5.2%, $P = 0.039$).

Le traitement à la sortie chez les patients ayant une dysfonction systolique incluait un IEC/ARA2, un bêta-bloquant et un inhibiteur de l'aldostérone dans 78, 67 et 27% des cas. Moins de 20% de la population ont été implanté d'un défibrillateur et/ou un pace maker pendant l'hospitalisation. Les paramètres associés à la prescription des traitements de l'IC à fonction systolique altérée sont représentés ci-dessous.

Table 5 Parameters associated with prescription of main medications in patients with left ventricular ejection fraction $\leq 40\%$ (multivariate analysis)

	ACE-I or ARB	Beta-blockers
Hypertension	1.76 (1.20–2.58), $P = 0.003$	
Ischaemic heart disease	1.82 (1.26–2.62), $P = 0.001$	2.06 (1.45–2.93) $P < 0.00001$
Creatininaemia	1.02 (1.00–1.01), $P = 0.04$	
COPD		0.28 (0.18–0.43), $P < 0.0001$
Age		0.85 (0.73–1.00), $P = 0.05$
Dementia		0.46 (0.22–0.99), $P = 0.05$
Atrial fibrillation		1.41 (0.98–2.03), $P = 0.06$

The odds ratio and 95% confident interval are given.

Discussion :

OFICA est le plus important observatoire national sur l'ICA. Il met en évidence certaines caractéristiques de cette population mais aussi la sévérité de cette pathologie.

✓ Les caractéristiques cliniques :

Dans OFICA la population est âgée, l'âge moyen est de 76 ans et près de 50% des sujets sont octogénaires. Cette population est plus âgée que celle rencontrée dans la plus part des registres (données représentées dans le tableau n°2 en annexe). Les pathologies les plus associées sont l'HTA et les cardiopathies ischémiques. Les valvulopathies sont sur représentées (>20%) dans notre population, mais elles sont probablement surestimées car mal définies dans notre étude. Les co-morbidités sont les mêmes que dans les autres études : diabète, obésité, BPCO et insuffisance rénale quelle que soit la FEVG. Les facteurs précipitant sont rarement étudiés dans les registres. Dans OFICA l'infection est le facteur de décompensation le plus fréquent. Le parcours de soins est peu décrit dans la littérature. Le médecin généraliste est dans OFICA l'interlocuteur principal du patient avant l'hospitalisation. La durée d'hospitalisation est plus longue en France que dans d'autres pays, mais le système de santé n'est pas comparable. Cependant la durée d'hospitalisation dans OFICA est comparable à celle décrite dans d'autres registres français^{110 111}.

✓ Mortalité hospitalière :

Le taux de mortalité à l'hôpital de 8.2% est plus élevé que dans certains registres mais plus faibles que dans d'autres. Des facteurs prédictifs de survie ont été décrits précédemment^{6, 112, 113} et plusieurs scores de risque ont été proposés⁷⁶. Dans OFICA, en analyse multi variée 3 facteurs prédictifs indépendants ressortent : l'âge, la pression artérielle systolique et la créatininémie. Ceci est très comparable au résultat du registre OPTIMIZE HF⁵. La mortalité augmente de 50 à 100% chaque fois qu'une des ces 3 variables est au dessus de la médiane respective. De façon surprenante, ni le diabète ni la présence d'un SCA n'est prédictif de mortalité. Autre point intéressant la présence d'un trouble du rythme auriculaire est un facteur protecteur. La FA est un facteur de décompensation. Ce résultat n'a pas d'explication évidente. Les peptides natriurétiques ont souvent été dosés à l'admission dans OFICA. Alors que plusieurs études ont suggéré que leur dosage en première ligne permettait de mieux appréhender le patient ICA, dans OFICA ce dosage n'avait pas de valeur pronostique indépendante^{76, 114}.

✓ Le tableau clinique à l'admission :

Comme nous l'avons vu précédemment dans l'introduction les guidelines 2008¹⁹ de la Société européenne de cardiologie définissaient 5 tableaux cliniques dans l'ICA : l'œdème aigu du poumon (OAP), ICA hypertensive, insuffisance cardiaque droite, le choc cardiogénique et l'ICA décompensée. Nous avons repris cette définition pour décrire les différents tableaux cliniques rencontrés dans la population OFICA. Ainsi la forme clinique la plus fréquente dans notre population était l'ICA décompensée et l'OAP. La fréquence de l'IC hypertensive était faible dans OFICA mais il existait un overlap entre OAP et IC hypertensive. Nous suggérons que l'IC hypertensive pourrait être supprimée de cette classification. Par contre l'état de choc cardiogénique a des caractéristiques cliniques et évolutives spécifiques et doit être considéré comme telle. L'IVD a elle aussi des caractéristiques spécifiques, et doit rester un scénario à part. Par contre l'IVD isolée n'est pas toujours bien définie ce qui rend difficile la réalisation d'études spécifiques dans l'IVD. D'autre part le fort taux d'OAP dans notre étude comparé à celui des autres registres peut s'expliquer par l'absence, dans notre série, de critères diagnostiques précis (fréquence respiratoire, saturation en oxygène, images radiologiques). Dans notre étude, le seul critère clinique prédictif de mortalité était la pression artérielle. La pression artérielle d'admission a d'ailleurs déjà été mise en avant dans la stratification des patients en ICA^{57, 115}. Les guidelines considèrent que l'IC associée à un SCA est un tableau clinique à part en raison d'un traitement et d'une sévérité spécifiques. Dans OFICA, ce scénario est observé dans 13.4% des patients, et bien qu'il soit souvent associé à un choc cardiogénique, dans notre série la mortalité intra-hospitalière n'était pas plus important chez les patients avec SCA.

✓ *Fraction d'éjection préservée versus FEVG altérée :*

Malgré que la population d'OFICA soit âgée, l'IC à fraction d'éjection préservée ($FEVG \geq 50\%$) n'était observée que chez 1/3 des patients. Cependant 55% des patients avaient une $FEVG \leq 40\%$ ce qui est proche de ce qui était observé dans les autres registres. Dans notre étude, il y avait plus de femmes et de sujets âgés dans la population avec FEVG conservée. Comparés aux patients en IC avec dysfonction systolique ceux avec FEVG conservée avaient moins de critères de mauvais pronostic soient une pression artérielle plus élevée, des concentrations de peptides natriurétiques plus bas, moins d'état de choc. Bien que la FEVG soit classiquement un facteur prédicteur de mortalité^{116 117}, dans notre étude la FEVG n'apparaît pas aussi pertinente pour la stratification des patients en ICA que l'âge ou la PA. D'autres registres ont montré que la valeur pronostique de la FEVG était faible^{110, 6, 58, 112}.

✓ *Le traitement :*

Notre enquête a identifié que le traitement prescrit en sortie d'hospitalisation était loin de ce que recommande les sociétés savantes en particulier chez les patients avec dysfonction systolique. Ainsi, 25 % n'avaient pas d'inhibiteur du système rénine-angiotensine, un tiers n'avait pas de bêta -bloquants et les antagonistes de l'aldostérone étaient prescrits chez seulement un quart de ces patients. Parmi les raisons évoquées, en particulier pour les bêta-bloquants, ceux ci n'étaient pas prescrits à la sortie en raison de la présence d'une BPCO. Les antagonistes de l'aldostérone ont été moins prescrits que dans les registres précédents, sans explication claire, mais peut-être en raison de la forte proportion de patients âgés ainsi que de l'hétérogénéité des centres participant à notre enquête. Il serait intéressant de suivre leur prescription dans l'avenir. Il est également intéressant de souligner la faible proportion de patients traités par un défibrillateur ou pace maker par rapport à la proportion de candidats potentiels à de tels traitements.

Les limites de l'étude :

Il s'agit d'une photographie des patients hospitalisés pour ICA sur une journée. Nous avons pu recueillir des données de haute qualité à partir d'un échantillon de patients qui représenteraient seulement 1% du taux annuel estimé de 180 000 hospitalisations AHF en France. Environ 30% des hôpitaux français avec des unités cardiaques ont participé. L'avantage de cet observatoire par rapport à un registre est qu'il peut être répété régulièrement et plus facilement. Par contre un nombre important de patients ont été inclus dans des unités non - cardiaques. Notre enquête peut donc être considérée comme un outil précieux car il est représentatif de la portée actuelle de l'AHF en France. D'autre part, OFICA était un instantané d'une journée en Mars et nous ne pouvons pas exclure la possibilité qu'il existe des particularités liées à la saison.

Conclusion :

L'enquête OFICA a utilisé une méthode originale d'une photographie d'une journée, des patients hospitalisés pour ICA dans un grand nombre de centres en France. Ceci a permis de limiter certaines difficultés rencontrées dans les registres comme le manque de représentativité ou d'exhaustivité. OFICA est l'une des premières études permettant d'analyser les patients en fonction de leur scénario clinique d'admission et de leur FEVG. Les résultats soulèvent des questions sur l'utilité d'une telle classification. OFICA a permis d'analyser le parcours de soins avant l'hospitalisation. La mortalité hospitalière ainsi que la durée du séjour sont élevés, soulignant la nécessité de poursuivre les recherches dans ce domaine. La pression artérielle à l'admission ainsi que la fonction rénale sont les principaux déterminants de la sévérité globale, et ils vont certainement aider à stratifier les patients et à orienter les décisions thérapeutiques. En ce qui concerne le traitement de sortie, d'importantes lacunes demeurent quant aux traitements recommandés et non prescrits. OFICA pourrait donc être un outil utile pour identifier des problèmes non résolus et ouvrir la voie à de nouveaux programmes stratégiques dans ce domaine.

Current aspects of the spectrum of acute heart failure syndromes in a real-life setting: the OFICA study

Damien Logeart^{1*}, Richard Isnard², Matthieu Resche-Rigon³, Marie-France Seronde⁴, Pascal de Groote⁵, Guillaume Jondeau⁶, Michel Galinier⁷, Geneviève Mulak⁸, Erwan Donal⁹, François Delahaye¹⁰, Yves Juilliere¹¹, Thibaud Damy¹², Patrick Jourdain¹³, Fabrice Bauer¹⁴, Jean-Christophe Eicher¹⁵, Yannick Neuder¹⁶, and Jean-Noël Trochu¹⁷, on behalf of the working group on Heart Failure of the French Society of Cardiology[†]

¹AP-HP, Groupe Hospitalier Lariboisière Saint Louis, INSERM U942, Paris 7 University, Paris, France; ²AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière, Paris 6 University, Paris, France; ³AP-HP, Groupe Hospitalier Lariboisière Saint Louis, Paris, France; ⁴Centre Hospitalier Universitaire Minoz, Besançon, France; ⁵Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille, France; ⁶AP-HP, Groupe Hospitalier Bichat Claude Bernard, INSERM U698, Paris 7 University, Paris, France; ⁷Centre Hospitalier Universitaire Rangueil, Toulouse, France; ⁸French Society of Cardiology, Paris, France; ⁹Centre Hospitalier Universitaire Pontchaillou, CIC-IT 804, LTSI INSERM U1099, Rennes, France; ¹⁰Hospices Civils de Lyon, Claude Bernard University, Lyon; ¹¹Centre Hospitalier Universitaire Brabois, Nancy, France; ¹²AP-HP, Hôpital Henri Mondor, Créteil, France; ¹³Centre Hospitalier René Duboscq, Pontoise, France; ¹⁴Hôpital Charles Nicolle, Rouen, France; ¹⁵Centre Hospitalier Universitaire, Dijon, France; ¹⁶Centre Hospitalier Universitaire, Grenoble, France; and ¹⁷INSERM UMR1087, Université de Nantes, Centre Hospitalier Universitaire Nantes, Nantes, France

Received 19 July 2012; revised 5 September 2012; accepted 7 September 2012; online publish-ahead-of-print 27 November 2012

Aims	To improve knowledge of epidemiological data, management, and clinical outcome of acute heart failure (AHF) in a real-life setting in France.
Methods and results	We conducted an observational survey constituting a single-day snapshot of all unplanned hospitalizations because of AHF in 170 hospitals throughout France (the OFICA survey). A total of 1658 patients (median age 79 years, 55% male) were included. Family doctors were the first medical contact in 43% of cases, and patients were admitted through emergency departments in 64% of cases. Clinical scenarios were mainly acutely decompensated HF (48%) and acute pulmonary oedema (38%) with similar clinical and biological characteristics as well as outcome. Characteristics were different and severity higher in both shock and right HF. Infection and arrhythmia were the most frequent precipitating factors (27% and 24% of cases); diabetes and chronic pulmonary disease were the most frequent co-morbidities (31% and 21%). Over 80% of patients underwent both natriuretic peptide testing and echocardiography. LVEF was preserved (>50%) in 36% of patients and associated with specific characteristics and lower severity. Median hospital stay was 13 days; in-hospital mortality was 8.2%, and independent predictors were age, blood pressure, and creatinine. Treatment at discharge in patients with reduced LVEF included ACE inhibitors/ARBs, beta-blockers, and aldosterone inhibitors in 78, 67, and 27% cases. Non-surgical devices were reported in < 20% of potential candidates.
Conclusion	This comprehensive survey analysing AHF in real life emphasizes the heterogeneous nature and overall high severity of AHF. It could be a useful tool to identify unsolved medical issues and improve outcome. Trial registration: NCT01080937
Keywords	Heart failure • Health survey • Therapeutics • Guidelines • Hospital mortality

* Corresponding author: Hôpital Lariboisière, 2 Rue Ambroise Paré, 75010 Paris, France. Tel: +33 1 49956565, Fax: +33 1 49958439, Email: damien.logeart@lrb.aphp.fr

[†] A complete list of participating investigators is given in the Appendix.

Published on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. © The Author 2012. For permissions please email: journals.permissions@oup.com.

Introduction

Acute heart failure (AHF) is a leading cause of hospitalization of adults ≥ 65 years of age in western countries, accounting for at least 3‰ inhabitants each year¹ and thus representing a major burden on the medical system and health costs. It is also associated with significant in-hospital mortality as well as high rates of death or rehospitalization after discharge, suggesting that there is room for improvement of care.^{2–6} The first step for improvement is to describe the current status of the disease as accurately and as close to the real life situation as possible. AHF represents a broad spectrum of clinical presentations from acute onset of severe pulmonary oedema to a gradual worsening of symptoms in chronic HF, and this has led to various definitions of the condition.^{7–9} AHF encompasses various pathophysiological issues as well as different management, including non-cardiological care. For these reasons, it is still difficult to define clear guidelines or make significant medical progress in this field.^{10–12}

To answer some of these questions, the Heart Failure Working Group of the French Society of Cardiology designed the OFICA (Observatoire Français de l'Insuffisance Cardiaque Aiguë) as a single-day large snapshot of all patients with ongoing hospitalization for AHF in a nationwide and representative sample of French hospitals. Our aims were to investigate patient course before admission, clinical patterns, biological characteristics, treatment at discharge, and determinants of in-hospital survival.

Methods

We designed this survey as a single-day snapshot for reasons of feasibility, optimal representation of hospitals, and relative completeness of inclusions.

Hospitals and patients

Among the 450 French hospitals dealing with adult cardiology admission, 270 had already been involved in a national cardiovascular registry. Out of these 270 centres which were invited to participate, 170 centres spread throughout France agreed (40 academic hospitals, 109 community hospitals, and 21 private centres). The representativeness of participating centres, stratified by facilities, is specified in Table 1. Most of them (91%) had an intensive care unit (ICU) or intensive cardiac care unit (ICCU).

Table 1 Representativeness of participating centres stratified by facilities

	Complexity of structures according to facilities		
	Cardiac surgery and interventional cardiology	Interventional cardiology (without surgery)	None
All centres	68	136	244
Participating centres	39 (57%)	55 (40%)	76 (31%)

The survey involved one cardiologist for each centre who was responsible for patient enrolment and collection of data. Investigators were asked to enroll all patients hospitalized for HF during one day (12 March 2009) no matter what was the specialty of clinical wards. A clinical round was organized in each participating hospital to record all potential patients. Patients were selected if they had signs or symptoms compatible with the diagnosis of AHF, whatever the severity, according to the opinion of the attending investigator based on definitions of European Society of Cardiology (ESC) guidelines.⁸ All patients gave informed consent. Local investigators had to confirm the diagnosis of AHF using all available medical records during the hospital course to include the patients definitively.

Data collection

After enrolment, investigators collected data from medical records using a structured case report form (CRF). The patient course as well as clinical data, results of various tests, treatments, and outcome were collected. Clinical presentation of patients was categorized according to clinical scenarios: pulmonary oedema, decompensated HF, cardiogenic shock, isolated right HF, and hypertensive HF, as described in the ESC guidelines.⁸

Quality control was performed by an independent physician for a random sample of 150 cases to ensure the accuracy and validity of the data in the CRF, by checking the original clinical records centrally.

Statistical analysis

Results are expressed as median and first and third quartiles (Q1–Q3) or counts and percentage. Differences in patient clinical characteristics for each clinical scenario were tested either by the χ^2 test for categorical data or by the Kruskal–Wallis rank test for continuous data. Differences in patient clinical characteristics for LVEF status were tested either by Fisher's exact test for categorical data or by the Wilcoxon rank test for continuous data.

The outcome in this study was defined as in-hospital mortality. Associations between single variables and outcome were assessed using a Cox model. As it was a transversal study, patients were included in the analysis only during the follow-up period following their inclusion in the study to avoid any bias in association estimates, i.e. if a patient was included on the 13th day of hospitalization and died on the 21st day, only that period contributed to the likelihood of the Cox model and not the time between hospital admission and death. Hazard ratios (HRs) with a 95% confidence interval (CI) are given as association measures. Proportional hazards assumptions for Cox models were tested. Continuous variables were tested for the log linearity of their effects and dichotomized in the case of non-log linearity. Values used for dichotomization were either a reference value or the median.

To account for missing data, analyses were conducted using a multiple imputation by chained equation approach. All characteristics studied as prognostic factors were included in the imputation regression models as well as the outcome.¹³ Results were aggregated over 30 imputed sets using the Rubin rules.¹⁴

Multiple Cox model regression was used to determine a set of variables independently associated with each outcome. The following variables were tested: age >75 years, gender (female vs. male), first medical contact, chronic HF, previous admission for AHF, COPD, diabetes, body mass index (BMI), hypertension, depression, dementia, ischaemic heart disease, valvular disease, acute coronary syndrome (ACS), infection, supraventricular (SV) arrhythmia, cardiogenic shock, systolic blood pressure (per 10 mmHg), heart rate (per 1 b.p.m.), serum creatinine $>$ median (110 μ M), natriuretic peptides (per deciles),

and LVEF (<30%, 30–50%, >50%). Variables associated with intervention at a 0.2 level were considered in a multiple model. A backward stepwise variable selection algorithm was performed using a stopping rule based on a *P*-value cut-off of 0.05.

All tests were two-sided using a significance level of 0.05. Analyses were performed using the R statistical package (online at <http://www.R-project.org>).

Ethical and regulatory considerations

After CRF collection, data were anonymized and stored electronically. The National Committee for Data Processing and for Freedom approved the database format and the anonymization procedure. The survey was registered in clinicaltrials.gov under NCT01080937.

Results

Patient course and use of resources

Among 1868 screened patients, 1658 (89%) with a final diagnosis of AHF and complete data were analysed. Fifty-eight per cent were included in cardiology wards, 18% in ICCU, 3% in ICU, 15% in internal medicine departments, and 6% in emergency departments. Thirty-four per cent were hospitalized in hospitals with cardiac surgery, 36% in hospitals with interventional cardiology, and 29% in others. The patient course before admission was examined: first medical contacts were general practitioners (GPs) in 43% of cases, call to 112 in 25%, and to emergency departments in 19% (Figure 1). The number of medical doctors involved in the referral process before admission was one, two, three, or ≥ 4 in 18, 39, 23, and 10% of cases, respectively. Emergency departments were involved in 64% of all cases on admission. The median whole length of hospitalization was 13 days [interquartile range (IQR) 8–20]. During their whole course, patients stayed in CCU or ICU in 42.9% cases for a median of 4 days (IQR 2–8). Echocardiographic examination, natriuretic peptide testing, and

coronary angiography were performed in 81.5, 82, and 20.7% of cases, respectively. Intravenous diuretics were used in 86.2% and inotropic drugs in 13.2% of cases. Non-invasive ventilation and endotracheal intubation were used in 12.0% and 5.7% of cases, respectively. Use of a circulatory support device was reported in 1.7% of cases. Six per cent of the patients underwent coronary revascularization and 4.4% permanent pacing.

Clinical characteristics and clinical scenarios on admission

The main patient characteristics are shown in Table 2. Median age was 79.3 years (IQR 70.0–85.6), 54.8% were men, and median LVEF was 40% (IQR 30–55). Evidence of chronic HF was reported in 72.6% and previous hospitalization for AHF in 45.1% of cases, with 41.9% in the last 3 months. The most common co-morbidities were diabetes (31.1%) and COPD (20.9%). Severe renal insufficiency [Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) derived-glomerular filtration rate <30 mL/min/1.73 m²] was present in 15%. Among precipitating factors, infection and SV arrhythmia were the most frequent, and reported in 27.2% and 23.7% of cases.

Acutely decompensated HF was the most frequent scenario on admission, with 48% of cases; acute pulmonary oedema was present in 38%, while cardiogenic shock, right HF, and hypertensive HF was reported in 6, 6, and 2%, respectively. Differences according to clinical scenarios are reported in Table 2, except the hypertensive HF group because of its very small size (2%). The main differences were observed in patients with cardiogenic shock as compared with the other scenarios. Isolated right HF was similarly distinguishable from the other scenarios with a mostly preserved LV systolic function, infrequent ischaemic heart disease, and moderately increased levels of natriuretic peptides. In contrast, most of the clinical characteristics were similar in patients with acute pulmonary oedema and acutely decompensated HF, as well as hypertensive HF.

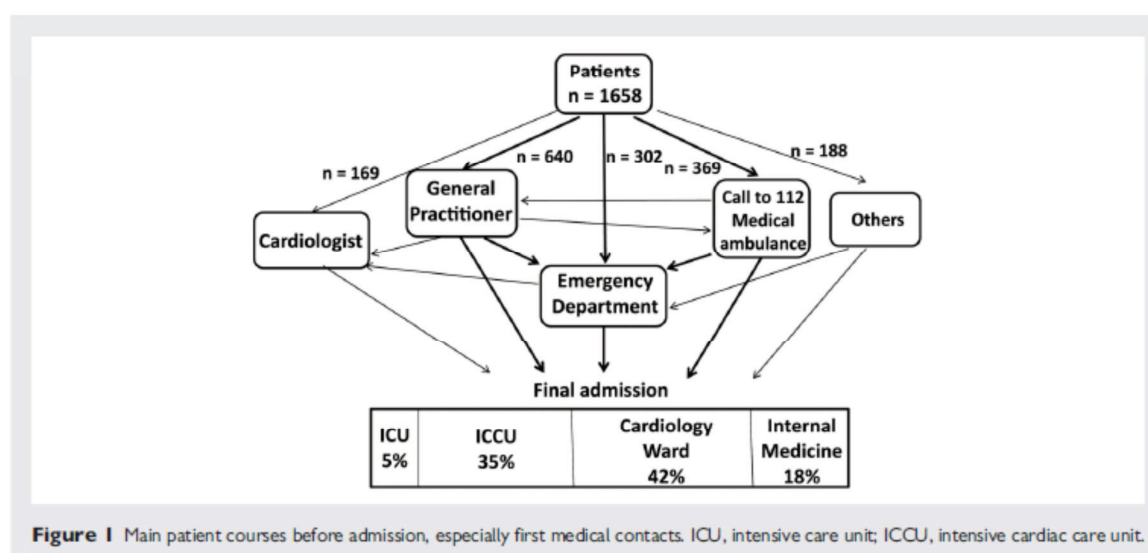


Figure 1 Main patient courses before admission, especially first medical contacts. ICU, intensive care unit; ICCU, intensive cardiac care unit.

Table 2 Main clinical characteristics and in-hospital outcome according to clinical scenarios

	% completeness	All (n = 1658)	Pulmonary oedema (n = 631)	Acutely decompensated HF (n = 799)	Cardiogenic shock (n = 97)	Isolated right HF (n = 96)	P-value
Age (years)	100	79.3 (70.0–85.6)	80.1 (72.7–86.3)	79.5 (70.9–85.6)	66.0 (54.7–77.1)	77.9 (68.5–85.2)	<0.0001
Gender (male)	100	54.8%	48.0%	56.7%	79.6%	59.4%	<0.0001
Previous hospitalization for AHF	99	45.1%	39.0%	51.1%	32.7%	49.0%	<0.0001
History of chronic HF	99	72.2%	65.3%	75.8%	69.3%	75.0%	<0.001
Ischaemic heart disease	100	43.6%	48.9%	40.6%	56.1%	24.0%	0.0003
Hypertension	100	61.7%	62.3%	63.8%	44.9%	53.1%	0.0011
Valvular disease	100	22.6%	23.3%	23.7%	12.2%	22.9%	0.08
LVEF	85	40% (30–55)	42% (30; 56)	40% (28–55)	29% (20–38)	55% (40–60)	<0.0001
LVEF ≥ 0.50		36.2%	37.2%	35.5%	9.1%	59.2%	<0.0001
Non CV co-morbidities							
Diabetes	100	31.1%	31.9%	30.8%	24.5%	33.3%	0.48
COPD	100	20.9%	20.5%	20.7%	19.4%	27.1%	0.49
BMI	67	26.5 (23.2–30.8)	26.5 (23.4–30.0)	26.5 (23.2–31.4)	26.2 (22.4–29.9)	26.3 (23.2)	0.19
BMI ≥ 30	67	29.3%	25.1%	32.2%	23.6%	31.0%	0.13
Severe renal failure	96	15.0%	21.6%	22.1%	19.7%	24.1%	0.90
Precipitating factors							
STE-ACS	100	4.6%	5.5%	2.3%	20.4%	0	<0.0001
Non STE-ACS Tn +	100	8.8%	14.1%	5.4%	11.2%	3.1%	<0.0001
Infection	100	27.2%	31.4%	25.3%	23.5%	18.8%	0.01
Uncontrolled HTN	100	6.2%	8.6%	4.4%	0	2.0%	0.0001
SV arrhythmia	100	23.7%	22.2%	26.9%	11.2%	19.8%	0.002
Admission							
Systolic BP (mmHg)	93	129 (110–150)	130 (110–150)	130 (110–148)	96 (84–112)	121 (108–144)	<0.0001
Heart rate (b.p.m.)	92	85 (71–102)	88 (73–104)	84 (70–100)	95 (80–117)	78 (69–90)	<0.0001
Serum creatinine (μM)	96	109 (84–149)	102 (80–138)	113 (86–155)	125 (9–180)	115 (87–155)	<0.0001
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	75	46.4 (32.0–68.0)	46.3 (32.3–68.0)	47.0 (32.2–66.5)	48.9 (32.8–76.8)	45.5 (30.6–81.0)	0.80
BNP (pg/mL)	81	956 (495–1836)	828 (493–1508)	1019 (579–2080)	1494 (958–2794)	530 (304–1395)	<0.0001
NT-proBNP (pg/mL)	81	5984 (3094–14 240)	5584 (2997–11 620)	6504 (3138–15 470)	10 540 (4795–14 980)	6184 (2794–14 800)	0.20
In-hospital management							
CCU (or ICU) stay	97	42.9%	49.4%	34.0%	100%	27.9%	<0.0001
Inotropic drugs	96	13.8%	8.8%	10.2%	87.6%	7.7%	<0.0001
Non-invasive ventilation	96	12.4%	15.4%	8.7%	22.0%	10.9%	0.0002
Length of stay (days)	92	13 (8–20)	12 (8–19)	13 (9–19)	17 (13–27)	14 (8–21)	<0.001
In-hospital mortality	100	8.2%	7.3%	7.4%	16.8%	13.7%	0.003

Table 3 Predictive value of main clinical characteristics for in-hospital mortality

Parameters	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95% CI	P-value	HR	95% CI	P-value
Age >75 years	1.99	1.32–3.0	0.001	2.43	1.59–3.72	<0.0001
Gender (female vs. male)	1.09	0.78–1.53	0.62			
Chronic HF	1.08	0.69–1.35	0.66			
Previous admission for AHF	1.40	1.0–1.97	0.053			
COPD	1.13	0.76–1.69	0.55			
Diabetes	0.72	0.49–1.07	0.10			
BMI (per 1kg/m ²)	0.96	0.92–1.00	0.059			
Hypertension	0.77	0.54–1.08	0.13			
Depression	1.43	0.86–2.39	0.17			
Dementia	1.36	0.81–2.26	0.24			
Ischaemic heart disease	0.92	0.65–1.31	0.66			
Valvular disease	1.19	0.82–1.74	0.36			
Acute coronary syndrome	1.24	0.71–2.16	0.45			
Infection	1.30	0.90–1.86	0.16			
SV arrhythmia	0.52	0.31–0.85	0.009	0.50	0.30–0.82	0.007
Cardiogenic shock	1.49	0.87–2.53	0.14			
Systolic blood pressure (per 10 mmHg)	0.89	0.83–0.94	0.004	0.87	0.81–0.94	0.0002
Heart rate (per 1 b.p.m.)	1.0	0.99–1.01	0.83			
Serum creatinine > median (110 µM)	1.70	1.19–2.43	0.0037	1.50	1.03–2.17	0.03
Natriuretic peptides (per deciles)	1.10	1.03–1.18	0.0061			
LVEF <30% (vs. >50%)	1.22	0.75–1.97	0.43			
LVEF 30–50% vs. > 50%	0.96	0.57–1.63	0.88			
First medical contact (GP as reference)						
Cardiologist	0.76	0.36–1.61	0.48			
112 call and medical ambulance	1.24	0.80–1.90	0.33			
Emergency department	0.67	0.38–1.19	0.18			

AHF, acute heart failure; BMI, body mass index; CI, confidence interval; GP, general practitioner; HR, hazard ratio; SV, supraventricular.

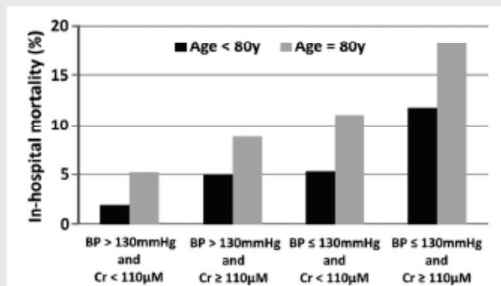


Figure 2 In-hospital mortality according to the three main predictive variables—age, blood pressure, and serum creatinine—and their value using median as cut-offs. BP, systolic blood pressure, Cr, serum creatinine.

LVEF are shown in Table 6. In-hospital mortality was higher in patients with reduced EF than in those with preserved EF (8.3% vs. 5.2%, $P = 0.039$). Treatments at discharge according to LVEF are shown in Table 4.

Discussion

The OFICA survey is the largest nationwide single-day snapshot. It emphasizes several points of the heterogeneous and complex nature of AHF syndromes as well as overall high severity and remaining unmet needs.

Clinical characteristics

Surveys show that the proportion of elderly patients in the AHF population is increasing continuously. In OFICA, the mean age was 76 years, and nearly 50% of our patients were octogenarians. This is higher than in most others recent registries,^{6,15–18} (Table 7) which could be due to the high representativeness of our population. Underlying cardiac diseases were mainly hypertension and/or coronary artery disease as expected. Valvular diseases, observed in > 20% of the OFICA patients, also emerge as frequent underlying diseases and deserve to be better defined (functional vs. not, mitral regurgitation vs. aortic stenosis, severity) in future HF registries as their impact in HF has been poorly studied to date. Co-morbidities were similar to those reported in most other registries; diabetes, COPD, obesity, and renal failure being the most

Table 4 Treatments at discharge in survivors

	All patients	LVEF $\leq 40\%$	LVEF $>40\%$	LVEF $>50\%$
Loop diuretics, median daily dose	84.8%, 40 mg (40–80)	88.6%, 60 mg (40–120)	81.2%, 60 mg (40–80)	80.9%, 40 mg (40–80)
ACE-I	55.1%	68.2%	44.2%	41.0%
ARB	12.9%	10.0%	16.1%	15.8%
ACE-I/ARB	67.7%	77.7%	60.1%	56.5%
Beta-blockers	55.9%	67.4%	47.3%	45.3%
Aldosterone antagonists	18.0%	26.6%	11.4%	10.6%
Digitalis	10.0%	10.0%	8.3%	7.6%
Calcium blockers	18.0%	8.3%	28.3%	30.1%
Amiodarone	20.7%	22.8%	19.1%	17.6%
Aspirin	55.0%	61.8%	50.2%	45.3%
Anticoagulants	39.2%	38.3%	39.5%	38.6%
Statins	43.9%	49.9%	41.3%	37.7%

Table 5 Parameters associated with prescription of main medications in patients with left ventricular ejection fraction $\leq 40\%$ (multivariate analysis)

	ACE-I or ARB	Beta-blockers
Hypertension	1.76 (1.20–2.58), $P = 0.003$	
Ischaemic heart disease	1.82 (1.26–2.62), $P = 0.001$	2.06 (1.45–2.93), $P < 0.00001$
Creatininaemia	1.02 (1.00–1.01), $P = 0.04$	
COPD		0.28 (0.18–0.43), $P < 0.0001$
Age		0.85 (0.73–1.00), $P = 0.05$
Dementia		0.46 (0.22–0.99), $P = 0.05$
Atrial fibrillation		1.41 (0.98–2.03), $P = 0.06$

The odds ratio and 95% confident interval are given.

frequent whatever the LVEF. Precipitating factors have been inconsistently reported in previous surveys. In OFICA, infection and arrhythmia were by far the two most frequent precipitating factors, while ACS were relatively infrequent. Infection as a precipitating factor is well known but has been poorly studied so far. The rate of infection in our survey was higher than in the few registries where it was reported^{16,19,20} (Table 7). Such a high prevalence should be further studied by using accurate criteria in order to specify relationships between infection and AHF.

Patient course, use of resources

To date, the AHF patient course before and during hospitalization has been poorly examined. OFICA shows that GPs remain the most frequent first medical contact in France and that they refer patients to emergency departments in most cases. It is important to note that two or three contacts preceded hospitalization in most cases. The clinical impact of such a succession of caregivers before admission may preclude the efficacy of care and deserves further comprehensive analysis. The hospital stay was significantly longer than reported elsewhere^{5,15,16,21} (Table 7), but direct comparison is restricted because of discrepancies in national health systems. This long length of stay remains close to findings in

previous French registries over the last two decades,^{19,22} suggesting unmet needs to shorten stays of AHF patients.

In-hospital mortality and predictive criteria

The rate of in-hospital deaths in OFICA, i.e. 8.2%, is higher than that reported in some large registries^{16,17,20,21} (Table 7), but similar to others.^{5,23,24} These discrepancies could be explained by the less comprehensive nature of some registries as well as by shorter in-hospital stays. Simple and early predictors of outcome are useful. A number of individual variables have been identified previously,^{20,23,25,26} and several risk scoring systems have been proposed.²⁷ In OFICA, multivariable analysis identified only a few independent predictors. The two strongest were age and low blood pressure, followed by renal failure. This is highly comparable with other registries such as the large OPTIMIZE-HF registry.²⁸ Mortality increases between 50% and 100% each time the value of one of these three variables is above the median as compared with below the median. Otherwise, diabetes and ischaemic heart disease were not predictive, which, though perhaps rather unexpected, has been observed elsewhere.²⁸ Neither was

Table 6 Main clinical characteristics and in-hospital management according to left ventricular ejection fraction

	Preserved LVEF (n = 507)	Altered LVEF (n = 893)	P-value
LVEF	60.0 (54.7–65.0)	30.0 (25.0–40.0)	<0.0001
Age (years)	81.2 (74.7–86.5)	76.7 (65.1–83.5)	<0.0001
Male	40.6%	66.0%	<0.0001
Previous AHF	41.8%	47.1%	0.061
Chronic HF	68.1%	73.7%	0.029
Ischaemic heart disease	30.4%	54.9%	<0.0001
Hypertension	71.8%	55.6%	<0.0001
Valvular disease	29.8%	18.1%	<0.001
Non CV co-morbidities			
Diabetes	31.7%	32.7%	0.70
COPD	23.5%	19.9%	0.10
Body mass index >30	33.3%	26.4%	0.039
Severe renal failure ^a	22.8%	19.8%	0.23
Clinical scenario			<0.0001
Acute pulmonary oedema	40.9%	38.5%	
Decompensated HF	48.1%	48.7%	
Cardiogenic shock	1.6%	9.2%	
Isolated right HF	9.0%	3.5%	
Hypertensive HF	2.6%	0.7%	
Precipitating factors			
STE-ACS	3.0%	6.2%	0.007
Non STE-ACS Tn +	7.3%	10.8%	0.037
SV arrhythmia	27.8%	20.8%	0.004
Infection	28.8%	23.2%	0.021
Uncontrolled HTN	10.2%	5.1%	0.0009
Admission			
Systolic BP (mmHg)	135 (115–153)	120 (107–140)	<0.0001
Heart rate (b.p.m.)	81 (69–99)	89 (75–104)	<0.0001
Serum creatinine (μM)	105 (81–143)	112 (87–155)	0.013
Creatine clearance (mL/min/1.73 m ²)	44.4 (31.1–63.0)	49.3 (33.5–73.3)	0.003
BNP (pg/mL)	712 (380–1253)	1254 (653–2293)	<0.0001
NT-proBNP (pg/mL)	4160 (2144–9000)	8284 (4101–17 000)	<0.0001
In-hospital management			
ICU stay	39.1%	50.6%	<0.0001
Lv. diuretics	84.0%	83.0%	0.596
Inotropic drugs	6.9%	19.0%	<0.0001
Non-invasive ventilation	13.1%	12.5%	0.70
LOS (days)	13 (8–19)	12 (8–19)	0.59
In-hospital mortality	5.2%	8.3%	0.039
Discharge			
Systolic BP (mmHg)	123 (110–140)	110 (100–130)	<0.0001
Heart rate (b.p.m.)	70 (63–80)	72 (64–82)	0.20
Weight loss (n = 740)	2.0 (0–6.0)	3.0 (0.5–7.0)	0.25
Haemoglobin	11.5 (10.4–12.8)	12.0 (10.7–13.4)	0.0002
Natraemia	138 (135–140)	137 (134–140)	0.026
Worsening renal function	19.4%	16.5%	0.24
BNP (pg/mL)	288 (132–699)	504 (269–1205)	0.0003
Decrease in BNP (%)	54 (16–75)	49 (13–75)	0.34
NT-proBNP (pg/mL)	1435 (691–3019)	3366 (1341–6747)	0.004
Decrease in NT-proBNP (%)	55 (32–78)	52 (30–73)	0.33

AHF, acute heart failure; BP, blood pressure; CV, cardiovascular; HTN, hypertension; ICU, intensive care unit; LOS, length of stay (days); STE-ACS, ST-elevation acute coronary syndrome; SV, supraventricular.

^aEstimated glomerular filtration rate <30 mL/min/1.73 m².

Table 7 Patients' characteristics in previous acute heart failure registries and in OFICA

	Adhere	OPTIMIZED-HF	EHFS II	NHS Audit	IN-HF	HF-Pilot	OFICA
	USA, 274 centres, 2002–2004	USA, 259 centres, 2003–2004	Europe, 133 centres, 2004–2005	England and Wales, 86 centres, 2008–2009	Italy, 61 centres, 2007–2009	Europe, 136 centres, 2009–2010	France, 170 centres, 2009 (1 day)
n	105 388	48 612	3580	6170*	1855	1892	1648
Age, years	72 ± 14	73 ± 14	70 ± 12	78 (IQR 70–85)	72 ± 12	70 ± 13	76 ± 13
Females, %	52	52	39	43	40	37	46
Medical history							
Ischaemic aetiology, %	65	46	54	48	42	51	44
Hypertension, %	73	71	62	47	56	62	62
Diabetes, %	44	41	33	27	40	35	31
Atrial fibrillation, %	21	21	39	37	38	44	38
Chronic HF, %	65	88	63	NA	57	NA	72
Index hospitalization							
Cardiogenic shock, %	NA	NA	4	NA	2	2	6
Pulmonary oedema, %	NA	NA	16	NA	27	NA	38
Right HF, %	NA	NA	3	NA	9	NA	6
ACS, %	NA	NA	30	NA	13	NA	13
Infection, %	NA	15	18	NA	NA	NA	27
LVEF	34 ± 16%	39 ± 18%	38 ± 15%	NA	38 ± 4%	38% (IQR 27–52)	42 ± 16%
LVEF > 0.40, %	46	51	34	22	35	39	45
Systolic BP, mmHg	144 ± 33	143 ± 33	135 ± NA	NA	134 ± 33	133 ± 29	130 ± 29
Heart rate, b.p.m.	NA	87 ± 21	95 ± NA	NA	93 ± 26	88 ± 24	89 ± 24
Creatininaemia, mg/L	1.8 ± 1.6	1.8 ± 1.6	NA	NA	1.5 ± 1.0	NA	1.5 ± 0.9
BNP testing, %	63 ^b	8	NA	1	30	37	82
Inotropes use, %	15	11	30	NA	19	10	14
ICU admission, %	19	NA	51	NA	52	48	43
Length of stay, days	4 (IQR 2–9)	6	9 (IQR 6–14)	9 (IQR 5–17)	10 (IQR 7–15)	8 (IQR 5–11)	13 (8–20)
In-hospital mortality, %	4.0	3.8	6.7	12.0	6.4	3.8	8.2
Treatment at discharge							
ACE-I or ARB, %	NA	65	80	74	75	78	68
Beta-blockers, %	NA	64	61	50	60	81	56
Antialdosterone, %	NA	NA	47	31	55	54	18

Continuous variables are shown as mean ± SD (most of published results) or median (IQR).

AHF, acute heart failure; ACS, acute coronary syndrome; BP, blood pressure; HF, heart failure; ICU, intensive care unit; IQR, interquartile range; NA, not available.

*Only 5118 had a confirmed diagnosis.

^bBNP testing was reported for the 2003–2004 period of enrolment.

ACS predictive of death, perhaps because there were very few high-risk patients with both ACS and shock. Surprisingly, SV arrhythmia emerged as a 'protective' value, which has never been reported previously. SV arrhythmia may represent a causative factor easy to correct, but the mechanisms of such a 'protective' relationship are not fully clear. Interestingly, admission natriuretic peptide level was reported in most patients. While previous studies^{29–31} have suggested that natriuretic peptide testing could be used as a first-line parameter of AHF scoring, it added no independent prognostic value in our survey.

Clinical scenarios

Among multiple AHF classification schemes, the 2008 European Guidelines defined five clinical scenarios: pulmonary oedema, decompensated HF, cardiogenic shock, hypertensive HF, and isolated right HF.⁸ In OFICA, investigators were asked to use these definitions, which gave a preponderance of pulmonary oedema and acutely decompensated HF. The marginal frequency of the hypertensive HF scenario could be due to the strong overlap with the pulmonary oedema scenario and calls into question its usefulness in AHF classification or the need for clearer definition. Patients with cardiogenic shock were significantly different from the others for all clinical characteristics and should definitely be considered separately. Right isolated HF was also distinguishable from the other scenarios in terms of clinical characteristics and in-hospital mortality, which reached 14.3%. The characteristics of right HF have not been well described in previous registries and deserve further dedicated studies. Differences between the two most common scenarios—pulmonary oedema and decompensated HF—were relatively subtle, which indicates how these two scenarios overlap in many aspects and how their differentiation could possibly sometimes be artificial. The high rate of pulmonary oedema in our survey, as compared with others registries (Table 7), can be due to the absence of restraining criteria (respiratory rate, arterial oxygen saturation, or radiological signs as examples) as well as differences in interpreting of definitions between countries/investigators. Finally, assessing congestion is difficult, and an accurate scoring has been proposed for identifying/stratifying patients in clinical trials as well as in registries.³² Clinical scenario was less predictive of mortality than the blood pressure on admission. Admission blood pressure has already been put forward as a means of stratifying patients with AHF.^{17,18} Guidelines also recommend that patients with ACS-associated AHF be considered separately because of specific management as well as specific severity.¹² In OFICA, such a scenario was observed in 13.4% of cases and, while it was associated with shock three times more often than in other patients, in-hospital mortality was not significantly higher in these patients with ACS.

Reduced vs. preserved left ventricular ejection fraction

Despite the high number of elderly patients in OFICA, preserved LVEF was observed in only one-third of the patients under the most recent definition, i.e. $LVEF \geq 50\%$.³³ However, 55% of our patients had an $LVEF \leq 40\%$, which is close to that in other registries (Table 7). There was a high proportion of both females and

elderly patients among those with preserved LVEF. As compared with HF patients with reduced EF, those with preserved EF had similar co-morbidities but exhibited less severe characteristics such as higher mean blood pressure, lower levels of natriuretic peptides, or infrequent shock. While LV dysfunction is a classical predictor of mortality,^{33–35} our survey shows that LVEF is not so relevant for stratifying patients as compared with others predictors such as blood pressure or age for example. Others previous registries have also shown that the prognostic value of LVEF is relatively poor.^{19,21,23,26}

Treatment

Our survey identified several gaps between real-life treatment at discharge and the guidelines in patients with $LVEF \leq 40\%$:¹² nearly 25% did not have a renin–angiotensin system blocker, one-third had no beta-blocker, and aldosterone antagonists were prescribed in only a quarter of these patients. Some of the reasons for these discrepancies are as expected; as an example, beta-blockers were not prescribed at discharge mainly in patients with COPD. The use of aldosterone antagonists was significantly lower than in previous registries (Table 7) without clear explanation, but may be due to the high proportion of elderly patients as well as the heterogeneity of participating centres in our survey. It will be interesting to monitor their prescription in the future. It is also interesting to underscore the small proportion of patients treated with a device compared with potential candidates for such treatments.

Strengths and limitations

Using a single-day snapshot, we were able to collect high-quality data from a sample of patients which would account for 1% of the estimated annual rate of ~180 000 AHF-related hospitalizations in France.¹ About 30% of French hospitals with cardiac units participated. Such a snapshot has an advantage over a registry in that it could be repeated regularly and more easily. In addition, a significant number of patients were included in non-cardiac units. Our survey can thus be taken as a valuable tool as it is representative of the current scope of AHF. On the other hand, OFICA was a single-day snapshot in March and we cannot rule out the possibility that there are significant season-related differences.³⁷ AHF was the main diagnosis or the cause of admission in most included patients. This could have led investigators to overlook some groups of patients with conditions such as ACS secondarily complicated by AHF, and thus to overlook global severity.

Conclusion

The OFICA survey used an original method—a single-day snapshot in a large number of centres—which avoided some difficulties of registries such as representativeness or comprehensiveness. OFICA is one of the first surveys to analyse patients according to clinical scenarios in addition to LVEF, and the results raise some questions on the usefulness of such classification. OFICA also analysed the patient course before their admission. In-hospital mortality as well as length of stay are high, highlighting the need for further research in this area. Blood pressure on admission as well as renal function firmly emerge as major determinants of overall

severity, and definitely help stratify patients as well as orient therapeutic decisions. Regarding treatment at discharge, significant gaps with guidelines remain. OFICA could thus be a useful tool to identify some unsolved issues and pave the way to new strategic programmes in this setting.

Acknowledgements

We thank Frederique Fortin (French Society of Cardiology) and research officers of the clinical research unit Paris-Est for data management, the Collège National des Cardiologues des Hôpitaux Généraux for invaluable help, and all investigators for their contribution to the study.

Funding

Menarini and Servier laboratories.

Conflict of interest: none declared.

Appendix. Participating investigators

Ache Papillon Chantal (Oloron Sainte Marie); Aissaoudi Nadia (Paris); Aupetit Jean François (Lyon); Baietto Christian (Gaillac); Baille Noël (Metz); Baleynaud Serge (Lorient); Ballout Jacques (Nevers); Barnay Claude (Aix-en-Provence); Bauer Fabrice (Rouen); Bechetoille (Vesoul); Belhameche Mohammed (Lagny-sur-Marne); Belle Loïc (Metz Tessa); Bentzinger Sandrine (Haguenau); Bergere Alain (La Fleche); Bernadet Philippe, Perron Jean Marie (Liboume); Bernasconi François (Antibes); Berranen Samia (Issy les Moulineaux); Bineau-Jorisse Annick (Saint-Dizier); Serrano Michel (Tarbes), Boureux Christian (Perpignan); Boutalba Salim (Valence); Bouvier Erik (Massy); Bouvier Jean Marc (Cholet); Bragard Marie Françoise (Saint-Die); Brunel Philippe (Nantes); Carlioz Roland (Toulon); Chamot Jean Christophe (Bobigny); Chavelas Christophe (Rambouillet); Cheggour Saïda (Avignon); Chevalet Pascal (Nantes); Ciobotaru Vlad (Nîmes); Codjia René (Senlis); Cohen Solal Alain (Paris); Coulon Patrick (Sarrebouurg); Czitrom Daniel (Paris); Dahdal Nicolas (Tulle); De Corbiere Philippe (Rouen); De Groote Pascal (Lille); De Saunier Olivier (Le Coudray); Deforet Marie France, Lassabe Alain, Mansour Michel (Montbéliard); Delahaye François, Chuzeville Michel (Bron); Dellinger Amaud (Chalon sur Saone); Denis Jacques (Saint Nazaire); Dentan Gilles (Fontaine-les-Dijon); Desruennes Michèle (Pontault-Combault); Destrac Sylvain (Foix); Dib Jean Claude (Neuilly sur Seine); Dimitriou Rodies (Viron); Doazan Jean Philippe (Montauban); Donal Erwan, Matali Pierre (Rennes); Dos Santos Pierre (Pessac); Sananes Roland (Tourman-en-Brie); Dujardin Jean Jacques (Douai); Gallois Hervé (Gonesse); Durand Eric, Desnos Michel (Paris); Durand Sophie (Saint Julien en Genevois); Durup Rorence (Longjumeau); Dutoit Laurent (Aurillac); Eicher J-C (Dijon); El Hallak Abdellatif (Paris); Elkohen Mariam (Roubaix); Faveau Elodie (Creteil); Escande Michèle (Alauch); Etori Jean (Sete); Fauchier Laurent, Maillot François (Tours); Favier Jean-Pierre (Le Havre); Fontan Bertrand (Toulouse); Friocourt Patrick (Blois); Fromage Philippe (Ambilly); Galinier Michel (Toulouse); Galley Daniel (Albi); Garbarz Erik (Clichy); Garçon Philippe (Paris); Garnier Daniel (Fontenay le Comte); Gaxatte Cédric (Lille); Georger Frédéric (Narbonne); Gervais Renaud (Rennes); Ghanem Nachwan (Eaubonne); Gibault Géraldine, Charbonnel Clément (Le Chesnay); Gibelin Pierre, Brocker Patrice (Nice); Gofard Michel (Argentan); Goudjil Mohand (Argenteuil); Habib Gilbert (Marseille); Hamdan-Challe Maryline (Elbeu); Hanon Olivier

(Paris); Pinson Michèle (Colombes); Hittinger Luc (Creteil); Houpe David (Saint-Quentin); Hyverts Agnes (Pontarlier); Inorowicz Eva (Pontivy); Isnard Richard (Paris); Issa Adi (Bourges); Jamal Muntaser P (Erigueux); Jannin-Manificat Luc (Beaune); Jondeau Guillaume (Paris); Jourdain Patrick (Pontoise); Jousseaume Jean Marc (Maisons Laftite); Juillard Alain (Briis sous Forges); Juilliere Yves (Vandœuvre-Nancy); Kenizou David (Mulhouse); Lambert Barbara (Metz); Khechine Skander (Saint Germain); Zelinsky Robin (Mulhouse); Lagorce Pierre, Lescure Maryse (Auch); Lantelme Pierre (Lyon); Laperche Thierry (Saint Denis); Larrazet Fabrice (Bry Sur Marne); Laurent Evelyne (Besancon); Le Metayer Philippe (Bordeaux); Assyag Patrick (Le Kremlin Bicetre); Lemoine Julien (Essey-les-Nancy); Lepori Rémy (Semur-en-Auxois); Lequeux Benoit (Poitiers); Lhemault Guillaume (Bayeux); Machuron Christine (Basse-Terre/Guadeloupe); Magnin Dominique (Dole); Mai Nam (Villiers le Bel); Makki Hamid (Chatillon sur Seine); Malou Mounia (Vitre); Marier J Jacques (Evreux); Maroni Jean-Pierre (Aulnay-sous-Bois); Martelet Michel (Langres); Matagrin Colette (Autun); Coquerel Nicolas (Saint-Brieuc); Mestre-Fernandes (Vienne); Metz Damien (Reims); Meune Christophe (Paris); Michel Laurent (Saint Lo); Migran Sandrine (La Teste de Buch); Milleron Olivier (Montfermeil); Mimran Catherine (Saint Pierre); Montagnier Christian (Vannes); Moreau Christophe (La Rochelle); Neuder Yannick (Grenoble); Orion Laurent (La Roche-sur-Yon); Ouattara Blandine (Saint Malo); Belmin Joël (Ivry sur Seine); Perchicot Eric (Cavaillon); Peyrot Sandrine (Saint-Omer); Poirrette Laurent (Hyerres); Pon-Gabrielien Philippe (Cherbourg); Poulain Isabelle (Château Gontier); Prunier Fabrice (Angers); Randriamora Mamy (Arras); Raphael Pierre (Tours); Raynaud Jean Charles (Charleville-Mezieres); Rebuffat Guy (Montlimar); Remond Michel (Carcassonne); Revel Franck (Paris); Roubille François (Montpellier); Sabatier Rémi (Caen); Sader Raïf (Laon); Sal Robert (Dinan); Saudubray Carole (Evreux); Seronde Marie France (Besancon); Soto François-Xavier (Auxerre); Souk Aloun Jocelyn (Rodez); Spillemaecker Benoit (Les Sables d'Olonne); Srouf Adel (Saint-Gaudens); Tabet Jean Yves (Ville-neuve Saint Denis); Tanguy Bénédicte (Limoges); Tardiere Jean Michel (Toulon); Thourot Guy (Bar Le Duc); Tibi Thierry (Cannes); Tribouillet Christophe (Amiens); Trochu Jean Noël (Nantes); Verbrugge Eric (Boulogne/Mer); Vinchon François (Le Mans); Yaici Khelil (Monaco-Feurs).

References

1. <http://www.sante.gouv.fr>
2. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP, Jacobsen SJ. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 2004;**292**:344–350.
3. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;**93**: 1137–1146.
4. Bueno H, Ross JS, Wang Y, Chen J, Vidán MT, Normand SL, Curtis JP, Drye EE, Lichtman JH, Keenan PS, Kosiborod M, Krumholz HM. Trends in length of stay and short-term outcomes among Medicare patients hospitalized for heart failure, 1993–2006. *JAMA* 2010;**303**:2141–2147.
5. Cleland JGF, McDonagh T, Rigby AS, Yassin A, Whittaker T, Dargie HJ, on behalf of the National Heart Failure Audit Team for England and Wales. The national heart failure audit for England and Wales 2008–2009. *Heart* 2011;**97**:876–e886.
6. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, Hochadel M, Komajda M, Lassus J, Lopez-Sendon JL, Ponikowski P, Tavazzi L. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J* 2006;**27**:2725–2736.
7. Gheorghide M, Zannad F, Sopko G, Klein L. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. *Gratulation* 2005;**112**: 3958–3968.
8. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure

- 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008;**10**:933–989.
9. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mandini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in the adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**: e1–e90.
 10. Pang PS, Komajda M, Gheorghiade M. The current and future management of acute heart failure syndromes. *Eur Heart J* 2010;**31**:784–793.
 11. Theresa A, McDonagh, Michel Komajda, Aldo P. Maggioni, Faiez Zannad, Mihai Gheorghiade, Marco Metra, Henry J. Dargie. Clinical trials in acute heart failure: simpler solutions to complex problems. Consensus document arising from a European Society of Cardiology cardiovascular round-table think tank on acute heart failure, 12 May 2009. *Eur J Heart Fail* 2011;**13**:1253–1260.
 12. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitler J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeheer A; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Fundak-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Simes PA, Tendera M, Torbidi A, Vahanian A, Windecker S; Document Reviewers, McDonagh T, Sechtem U, Bonet LA, Avramides P, Ben Lamin HA, Brignole M, Coca A, Cowburn P, Dargie H, Elliott P, Flachskampf FA, Guida GF, Hardman S, Jung B, Merkely B, Mueller C, Nanas JN, Nielsen OW, Orn S, Parissis JT, Ponikowski P. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012;**14**:803–806.
 13. White IR, Royston P. Imputing missing covariate values for the Cox model. *Stat Med* 2009;**28**:1982–1998.
 14. Rubin DB. *Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys*. New York: Wiley; 1987.
 15. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol* 2006;**47**:76–84.
 16. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, Fruhwald F, Gullestad L, Logeart D, Metra M, Parissis J, Persson H, Ponikowski P, Rauchhaus M, Voors A, Nielsen OW, Zannad F, Tavazzi L. EURObservational Research Programme: The Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2010;**12**:1076–1084.
 17. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, Berkowitz RL, Galvao M, Horton DP; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Survey (ADHERE). *Am Heart J* 2005;**149**:209–216.
 18. Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, Greenberg BH, O'Connor CM, She L, Stough WG, Yancy CW, Young JB, Fonarow GC; OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA* 2006;**296**: 2217–2226.
 19. Zannad F, Mebazaa A, Juilliere Y, Cohen-Solal A, Guize L, Alla F, Rouge P, Blin P, Barlet MH, Paolozzi L, Vincent C, Desnos M, Samii K. Clinical profile, contemporary management and one-year mortality in patients with severe acute heart failure syndromes: the EFICA study. *Eur J Heart Fail* 2006;**8**:697–705.
 20. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, O'Connor CM, Pieper K, Sun JL, Yancy CW, Young JB; rOPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF. *Arch Intern Med* 2008;**168**:847–854.
 21. Oliva F, Mortara A, Cacciatore G, Chinaglia A, Di Lenarda A, Gorini M, Metra M, Senni M, Maggioni AP, Tavazzi L; on behalf of the IN-HF Outcome Investigators. Acute heart failure patient profiles, management and in-hospital outcome: results of the Italian Registry on Heart Failure Outcome. *Eur J Heart Fail* 2012;**14**:1208–1217.
 22. Cohen-Solal A, Desnos M, Delahaye F, Emeriau JP, Hanania G. A national survey of heart failure in French hospitals. The Myocardopathy and Heart Failure Working Group of the French Society of Cardiology, the National College of General Hospital Cardiologists and the French Geriatrics Society. *Eur Heart J* 2000;**21**:763–769.
 23. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, Liu PP, Naimark D, Tu JV. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure. Derivation and validation of a clinical model. *JAMA* 2003;**290**:2581–2587.
 24. Follath F, Yilmaz MB, Delgado JF, Parissis JT, Pordner R, Gayat E, Burrows N, McLean A, Vilas-Boas F, Mebazaa A. Clinical presentation, management and outcomes in the Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment (ALARM-HF). *Intensive Care Med* 2011;**37**:619–626.
 25. Blackledge HM, Tomlinson J, Squire IB. Prognosis for patients newly admitted to hospital with heart failure: survival trends in 12 220 index admissions in Leicestershire 1993–2001. *Heart* 2003;**89**:615–620.
 26. Fonarow GC, Adams KF Jr, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA* 2005;**293**:572–580.
 27. Fonarow GC. Epidemiology and risk stratification in acute heart failure. *Am Heart J* 2008;**155**:200–207.
 28. Abraham WT, Fonarow GC, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, O'Connor CM, Sun JL, Yancy CW, Young JB; rOPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators. Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: insights from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**:347–356.
 29. Maisel A, Hollander JE, Guss D, McCullough P, Nowak R, Green G, Saltzberg M, Ellison SR, Bhalla MA, Bhalla V, Clopton P, Jesse R; Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial investigators. Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT). A multicenter study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* 2004;**44**:1328–1333.
 30. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, Pinto YM, Richards M. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients. *Eur Heart J* 2006;**27**:330–337.
 31. Fonarow GC, Peacock WF, Phillips CO, Givertz MM, Lopatin M; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;**49**:1943–1950.
 32. Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P, Barsuk JH, Blair JE, Cleland JG, Dickstein K, Drazner MH, Fonarow GC, Jaarsma T, Jondeau G, Sendon JL, Mebazaa A, Metra M, Nieminen M, Pang PS, Seferovic P, Stevenson LW, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Anker SD, Rhodes A, McMurray JJ, Filippatos G; European Society of Cardiology; European Society of Intensive Care Medicine. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail* 2010;**12**:423–433.
 33. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;**28**:2539–2550.
 34. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, Gong Y, Liu PP. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006;**355**:260–269.
 35. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH, O'Connor CM, Sun JL, Yancy CW, Young JB; OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;**50**:768–777.
 36. Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H, Soulière V, Lévy F, Peltier M, Slama M, Massy Z. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a five-year prospective population-based study. *Eur Heart J* 2008;**29**:339–347.
 37. Boulay F, Berthier F, Sisteron O, Gendrelle Y, Gibelin P. Seasonal variation in chronic heart failure hospitalizations and mortality in France. *Circulation* 1999;**100**:280–286.

II. Comparaison de la valeur diagnostique et pronostique des peptides natriurétiques de type B et atrial dans l'insuffisance cardiaque aigue.

Comparison of the diagnostic and prognostic values of B-type and atrial-typenatriuretic peptides in acute heart failure. Marie-France Seronde, Etienne Gayat, Damien Logeart, Johan Lassus, Said Laribi, Riadh Boukef, Franck Sibellas, Jean-Marie Launay, Philippe Manivet, Malha Sadoune, Semir Nouira, Alain Cohen Solal, Alexandre Mebazaa, on behalf of the Great network.

La dyspnée aiguë est un symptôme fréquent à l'origine d'hospitalisations aux urgences et aux soins intensifs de cardiologie. Déterminer l'origine de cette dyspnée par le seul examen clinique est difficile, raison pour laquelle se sont développés les dosages de biomarqueurs. Ainsi le dosage du BNP et du NT-proBNP sont maintenant recommandés chez les patients hospitalisés pour dyspnée aiguë. Ces deux biomarqueurs ont une très grande capacité à discriminer une dyspnée en rapport avec une ICA ou une origine non cardiaque. Dans l'IC, ils sont sécrétés dans le plasma suite à l'étirement des cellules myocardiques induite par la congestion, phénomène inexistant chez les patients hospitalisés pour dyspnée aiguë d'une autre origine.

D'autres peptides natriurétiques peuvent être dosés dans le sang, en particulier l'ANP sécrété par les cellules myocardiques de l'oreillette. C'est le dosage du Mid regional proANP (MR-proANP), précurseur de l'ANP, qui est le plus stable et le plus fiable. Ainsi le MR-proANP est maintenant utilisable en pratique clinique. MR-proANP a déjà montré qu'il avait un intérêt diagnostique (en particulier chez le sujet obèse chez qui les taux de BNP sont bas) mais aussi lorsque le taux de BNP et NT-proBNP étaient en zone grise⁷⁵. Ce dosage aurait un intérêt pronostique⁸⁹

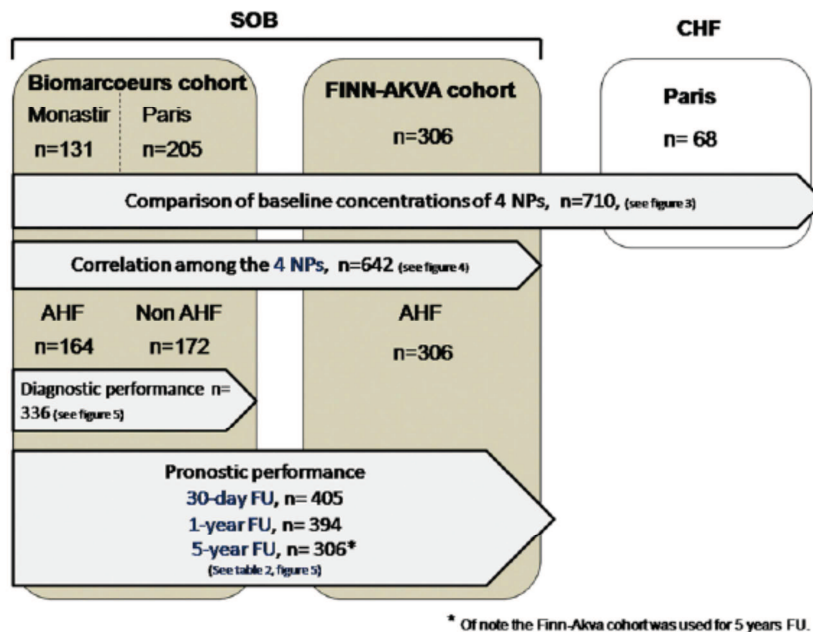
Le proBNP précurseur du BNP et du NT-proBNP peut aussi être dosé dans le plasma. Pour l'instant aucun kit commercial n'existe. Le ProBNP dans sa forme non glycosylée est clivé par la corine et la furine en BNP et NTproBNP dans le cytoplasme du cardiomyocytes. Dans sa forme glycosylée le proBNP n'est pas clivé et se retrouve donc dans le plasma. Une étude faite sur un petit nombre de patients hospitalisés pour dyspnée aiguë a déjà montré que proBNP avait une pertinence diagnostique identique à celle du BNP ou du NTproBNP. Par contre la valeur pronostique du proBNP dans l'ICA est inconnue.

L'objectif de notre étude était donc de comparer les propriétés diagnostiques et pronostiques des 4 peptides natriurétiques (PNs) chez des patients admis pour dyspnée aiguë. Le diagnostic d'ICA était établi à l'aide du diagnostic clinique. La capacité de ces 4 peptides natriurétiques à prédire la mortalité à long terme a aussi été analysée.

Méthode :

✓ *Population à l'étude :*

Cette étude a dosé les 4 PNs chez 710 patients hospitalisés pour dyspnée aiguë ou ICC stable. Les dosages ont été réalisés dans la cohorte biomarcoeurs aux urgences : patients hospitalisés pour dyspnée aiguë à l'hôpital universitaire de Monastir en Tunisie (n= 131) et au CHU Lariboisière à Paris en France (n= 205). Dans cette population le diagnostic d'IC a été établi par le médecin des urgences à l'arrivée et après la sortie par 2 experts en insuffisance cardiaque. Les 4 PNs ont aussi été dosés dans le plasma de patients hospitalisés pour ICA dans la cohorte FINN-AKVA (n=306). Enfin les dosages ont aussi été réalisés chez 68 patients ICC stables suivis au CHU Lariboisière. Le suivi a été téléphonique à un an dans la cohorte biomarcoeurs et à 5 ans dans la cohorte FINN-KVA. (cf Flow shart ci-dessous)



✓ *Les dosages biologiques :*

Dans les 4 heures suivant l'admission du patient, des prélèvements biologiques ont été réalisés sur tube EDTA. Le BNP a été dosé immédiatement (Abott laboratoire). Ces prélèvements sur tube EDTA ont été centrifugés et aliquotés pour être congelés à -80°C. Ces échantillons ont été utilisés pour doser les 3 autres NPs. Le NT-proBNP a été dosé par l'analyseur Cobas de Roche. Le proBNP a été dosé à l'aide du test Biorad dont l'Ac monoclonal mAb Hinge76 reconnaît la zone de clivage du proBNP Arg76-SER77 présente seulement sur le précurseur du BNP. MR-proANP a été mesuré par le test de Brahms.

Les résultats :

Au total, 710 patients ont été inclus dans l'étude.

✓ *Comparaison des concentrations plasmatiques des 4 NPs :*

Les concentrations plasmatiques des 4 NPs étaient de 3 à 10 fois supérieures chez les patients admis pour IC aiguë (n = 479) que les patients admis pour dyspnée aiguë d'origine non cardiaque (n = 163). Chez les patients en IC aiguë, les concentrations plasmatiques de tous les NPs étaient plus élevées chez les patients ayant des antécédents d'IC (IC chronique décompensée) par rapport aux patients sans antécédents d'IC (IC de novo).

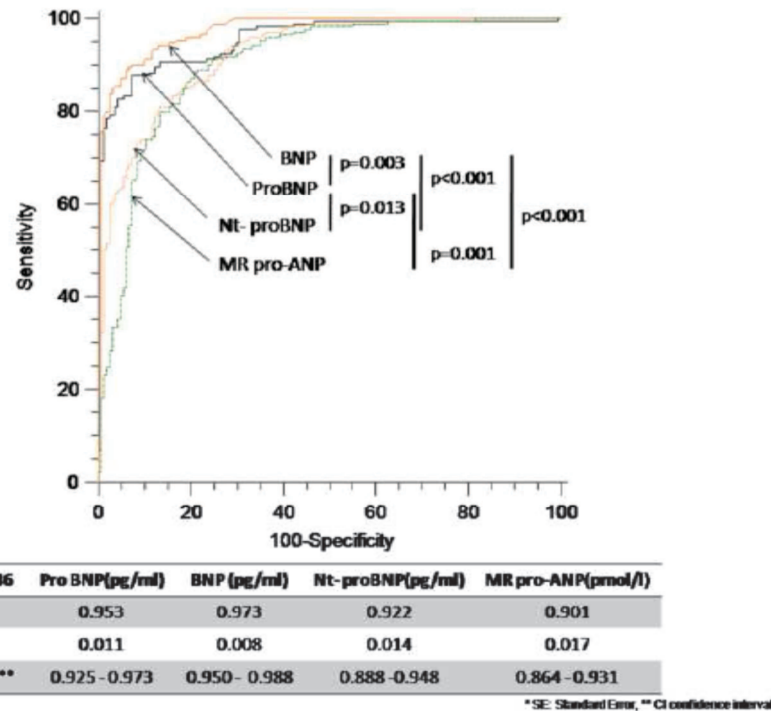
D'autre part les concentrations des 3 NPs de type B sont bien corrélées entre elles, mais moins bien avec MR-proANP.

Chez les patients en IC la médiane de proBNP/BNP était > 1 et la médiane de proBNP/NTproBNP < 1, ce qui indique que le NTproBNP était plus abondant que le proBNP, qui à son tour est plus abondant que le BNP chez nos patients. De plus, ces ratios étaient plus faibles chez les patients en IC aiguë que chez les patients chroniques.

✓ *Performance diagnostique :*

Notre étude a montré que les 4 peptides natriurétiques étaient aussi pertinents les uns que les autres pour le diagnostic d'ICA. BNP et proBNP étaient les plus performants avec une aire sous la courbe respectivement à 0.973 versus 0.953, p=0.003, pour le NTproBNP à 0.922 et le MRproANP était moins performant à 0.901. (cf figure 4)

Figure 4



✓ *Performance pronostique :*

La mortalité était de 9.2% à 30 jours, 28.7% à un an et 64.7% à 5 ans. Le BNP plasmatique était très augmenté dans la population décédée par rapport à celle qui reste en vie à 30 jours, à 1 an et à 5 ans. Par contre il n'y avait pas de différence significative pour les autres PNs entre les patients décédés ou non à 30 jours et à 1 an. Par contre à 5 ans de suivi, la concentration plasmatique de NT-proBNP et MR-proANP était plus élevée chez les patients décédés.

Pour le pronostic à 5 ans, MR-proANP avait la meilleure valeur pronostique de mortalité (aire sous la courbe à 0.668) versus BNP (AUC à 0.604 $p=0.042$), versus NT-proBNP (AUC à 0.564 $p=0.004$). La courbe de survie de Kaplan Meier montrait une meilleure survie lorsque le taux de MR-proANP était inférieur ou égal à 416.8 $\mu\text{mol/l}$. (cf figure 5a et b). L'index de reclassification était meilleur pour le MRproANP à 0.23, $p<0.05$ que pour BNP, NT-proBNP, proBNP.

Figure 5 a

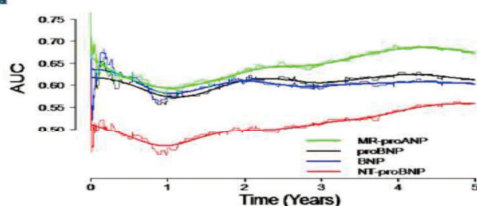
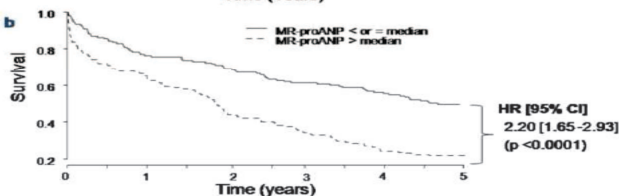


Figure 5 b



Commentaires :

Ce travail montre que les 4 PN donnaient de très bons résultats pour le diagnostic d'IC aiguë, le BNP et le proBNP étant les plus performants.

Comme prévu, notre étude montre que les concentrations des 4 PN étaient de 3 à 10 fois plus élevées à l'admission chez les patients avec IC aiguë que chez les non-IC et 2 fois plus élevées chez les patients en IC aiguë que chez les patients IC chroniques stables. La concentration plasmatique de tous les PN était plus élevée chez les patients avec IC chronique décompensée en comparaison des patients ayant une IC aiguë de novo. Ceci est peut-être lié à une plus grande libération des PN au cours d'un épisode aigu chez les patients ayant des antécédents d'IC et/ou des niveaux plus élevés de PN au départ chez les patients IC chroniques. Notre étude suggère que des niveaux élevés de PN chez les patients admis pour IC aiguë orienteraient plus vers une IC chronique décompensée que vers une IC aiguë de novo.

Notre étude a montré que les 4 NPs avaient une bonne performance diagnostique chez des patients hospitalisés pour ICA avec des $AUC \geq 0.90$. Peu d'études ont évalué la performance diagnostique du proBNP. Dans une étude de 156 patients hospitalisés pour dyspnée aigue la valeur diagnostique du proBNP a été comparée à celle du NTproBNP et du BNP. Cette étude retrouvait les mêmes résultats que dans notre étude¹¹⁸. Dans notre étude, MR-proANP avait une valeur diagnostique correcte mais plus faible que celle des autres NPs. Dans l'étude BACH et l'étude PRIDE la même valeur d'AUC était retrouvée^{75, 89}.

Dans la partie pronostique de cette étude nous avons comparé les propriétés pronostiques des 4 NPs en terme de mortalité. A court terme le BNP était associé à la mortalité, ces résultats sont en accord avec la littérature^{71, 119, 120}. A 5 ans, nous avons mis en évidence qu'une concentration basse de MR-proANP à l'admission était associée à une meilleure survie avec une aire sous la courbe à 0.67 et un HR à 2.2 entre des taux supérieurs ou inférieurs à la médiane (1.72 après ajustement), et un indice de reclassification à 23%. Trois autres études ont montré des résultats comparables^{89, 121, 122}.

Ces derniers résultats sur la bonne pertinence pronostique du MR-proANP à long terme n'ont pas d'explications bien claires. Ceci peut en partie s'expliquer par la bonne stabilité biologique du MR-proANP par rapport aux autres peptides natriurétiques¹²³. D'autre part le MR-proANP est un peptide sécrété par l'oreillette, il pourrait être un marqueur de la taille de l'oreillette. Ainsi nos résultats pourraient supposer que le fort taux de MR-proANP serait en rapport avec une dilatation de l'oreillette, elle-même reconnue comme étant un facteur prédictif de mortalité à long terme, et de chronicité¹²⁴. Dans notre étude nous n'avions pas de donnée échocardiographiques nous permettant d'évaluer la taille des oreillettes. L'augmentation de la sécrétion de MR-proANP pourrait être aussi favorisée par la survenue de troubles du rythme auriculaire eux même responsables d'un relarguage d'ANP par l'oreillette¹²⁵.

Conclusion :

Cette étude montre que les 4NPs étudiés ont une performance diagnostique équivalente et que MRproANP à la meilleure valeur pronostique à 5 ans, chez des patients hospitalisés pour dyspnée aigue. D'autres études doivent explorer les performances pronostiques de MR-proANP afin de mieux stratifier le risque des patients en ICA.

Comparison of the diagnostic and prognostic values of B-type and atrial-type natriuretic peptides in acute heart failure

Marie-France Seronde ^{a,b}, Etienne Gayat ^c, Damien Logeart ^{b,d,e}, Johan Lassus ^f, Said Laribi ^{b,c}, Riadh Boukef ^g, Franck Sibellas ^h, Jean-Marie Launay ^{b,i}, Philippe Manivet ⁱ, Malha Sadoune ^b, Semir Nouira ^g, Alain Cohen Solal ^{b,d,e}, Alexandre Mebazaa ^{b,c,d,*}, on behalf of the Great network

^a Department of Cardiology EA3920, University Hospital Jean Minjot, Besancon, France

^b UMRS 942 Inserm, 75010 Paris, France

^c Department of anaesthesiology and intensive care, Lariboisière Hospital, Paris, France

^d University Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, 75205 Paris, France

^e Department of Cardiology, Lariboisière Hospital, Paris, France

^f Department of Medicine, Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland

^g Emergency Department and Research Unit UR06SP21, Fatouma Bourguiba University Hospital, Monastir, Tunisia

^h Intensive Care Unit, Hospices Civils de Lyon, Louis Pradel Cardiovascular Hospital, Lyon, France

ⁱ Department of Biochemistry, Lariboisière Hospital, Paris, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 20 November 2012

Received in revised form 19 February 2013

Accepted 16 April 2013

Available online xxxxx

Keywords:

Prognosis

Diagnosis

B-type natriuretic peptides

Atrial-type natriuretic peptides

Acute heart failure

ABSTRACT

Background: We compared diagnostic and prognostic properties of brain natriuretic peptide (BNP), proBNP, NT-proBNP and MR-pro-atrial natriuretic peptide (ANP) in patients admitted with shortness of breath (SOB).

Methods: All 4 NPs were measured in patients admitted to the emergency unit with SOB (in 2 centers) or acute heart failure (AHF) (1 FINN-AKVA cohort) and in a control population of stable chronic HF. Follow-up was 1 (2 centers) and 5 years (1 FINN-AKVA cohort). Area under the curve (AUC) was used to assess diagnostic properties. AUC, multivariate Cox regression, net reclassification improvement (NRI), and Kaplan–Meier analyses were used to assess mortality.

Results: We included 710 patients ("Biomarqueurs" cohort $n = 336$; FINN-AKVA study, $n = 306$; stable chronic HF, $n = 68$). Pro-BNP was almost as powerful as BNP to diagnose AHF (AUC 0.953 vs 0.973 respectively, $p = 0.003$). NT-proBNP also performed well (0.922, $p < 0.001$ vs BNP). MR-proANP performed less well (0.901). AUC over time showed greater MR-proANP values over the first year. At 5 years, MR-proANP had the best prognostic value (AUC 0.668 vs 0.604 for BNP, $p = 0.042$). Kaplan Meier analysis confirmed better survival with MR-proANP ≤ 416.8 pmol/L at 5 years. NRI at 5 years was greater for MR-proANP (0.23, $p < 0.05$) than for proBNP, BNP or NTproBNP ($p = NS$).

Conclusion: Our study provides firm evidence that all NPs perform equally well for diagnostic purposes, and that MR-proANP has long term prognostic value in patients with acute heart failure.

© 2013 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Shortness of breath (SOB, or acute dyspnea) is a chief complaint of many patients admitted to the emergency room or to coronary care units (CCUs). Plasma BNP and NT-proBNP are recommended in patients admitted with SOB when clinical diagnosis is uncertain, as both have been proven to have good discriminant value for distinguishing between acute heart failure (AHF) and non-AHF [1–3]. Indeed, in AHF patients, increased filling pressures raise cardiac wall stress leading to the release of

BNP or NT-proBNP from cardiac myocytes into the plasma, whereas no such release occurs in patients admitted with non-HF related SOB.

In addition to BNP and NT-proBNP, which have been commercially available for clinical use for many years, mid-regional pro-atrial natriuretic peptide (MR-proANP) is a new biomarker that has recently become available to clinicians. MR-proANP, mainly synthesized by atrial sites, has been reported to have potential diagnostic and prognostic utility in AHF, comparable to that of BNP and NT-proBNP [4,5].

Pro-BNP, the precursor of BNP and NT-proBNP can also be measured in human plasma though no kit is currently available for clinical use. Pro-BNP is cleaved by corin or furin, mainly in the cytoplasm of cardiac myocytes, to yield to N-terminal (NT-proBNP) and C-terminal (BNP) portions of proBNP. Pro-BNP is also released from cardiac myocytes and plasma Pro-BNP has been shown, in a small cohort of patients with SOB, to yield diagnostic performance similar to

* Corresponding author at: Inserm Unit 942, Department of Anesthesiology and Critical Care, Hôpitaux Universitaires Saint Louis Lariboisière, APHP, Paris Diderot University, France, 2 Rue Ambroise Paré, 75475 Paris Cedex 10, France. Tel.: +33 1 49 95 80 71; fax: +33 1 49 95 80 73.

E-mail address: alexandre.mebazaa@lrb.aphp.fr (A. Mebazaa).

that of BNP and NT-pro-BNP [6]. However, the prognostic value of pro-BNP in AHF remains unknown.

The aim of the present study was to compare the diagnostic and prognostic properties of the 4 natriuretic peptides (NPs) in patients admitted with SOB, a time of major release of NPs into the plasma. Plasma concentrations of NPs at admission were analyzed according to the presence or not of heart failure. We also compared the prognostic value of the 4 NPs for long term survival.

2. Methods

2.1. Study population

The present study analyzed the plasmatic values of 4 NPs (proBNP, BNP, NT-proBNP and MR-proANP) with acute dyspnea (of cardiac or non-cardiac origin or stable chronic heart failure).

NP measurements were performed on the plasma of patients included in the "Biomarcoeurs" cohort ($n = 336$); namely patients admitted to the emergency room of 2 centers (Monastir University Hospital in Tunisia ($n = 131$) and Lariboisière University Hospital in Paris, France ($n = 205$)) with shortness of breath (SOB) as their primary complaint upon presentation. In all patients, plasma was withdrawn at admission and kept at -80°C for further analysis. The diagnosis of the cardiac or non-cardiac origin of shortness of breath was first performed by the emergency physician in charge on clinical examination and based on BNP concentrations obtained at admission to the emergency department. The diagnosis was also independently performed after patient discharge, by a senior cardiologist, and an intensivist, both heart failure experts based on patient files and BNP concentrations. In the very few cases with divergent diagnosis ($n = 70$), a third cardiology adjudicator was assigned to determine the final diagnosis. The 4 NPs were also measured in the plasma of patients admitted for acute heart failure in the FINN-AKVA study ($n = 306$), previously described elsewhere [7]. Follow-up was performed by phone contact at one year in the "Biomarcoeurs" cohort and 5 years in the FINN-AKVA cohort.

In addition, plasma was also drawn in 68 stable chronic heart failure patients in the cardiology outpatient center of Lariboisière Hospital (Paris).

This study was registered in clinicaltrials.gov and the identifier is NCT01374880. All patients gave informed consent. The study was approved by the institutional review board of each center.

2.2. Biomarkers testing

During initial patient examination at the emergency department, blood samples were collected in plastic tubes containing ethylenediaminetetra-acetic acid (EDTA). BNP32 (BNP) was measured within 4 h after admission in emergency department, on an Abbott Architect system (Abbott laboratories, Abbott Park, IL, USA). Aliquots of EDTA-plasma samples were stored at -80°C for further analysis. These samples were used for the determination of plasma NT-proBNP, proBNP and MR-proANP. NT-proBNP₁₋₇₆ (NT-proBNP) was measured on a Roche Cobas analyser (Roche, Basel, Switzerland). ProBNP₁₋₁₀₈ (proBNP) was measured with a specific Bio-Rad assay: this assay is based on the monoclonal antibody mAb Hinge 76, that recognizes the cleavage site of proBNP₁₋₁₀₈ (Arg⁷⁶-Ser⁷⁷), an epitope present only in the precursor form [8]. MR-proANP was measured using available immunoluminometric assays by B.R.A.H.M.S. (B.R.A.H.M.S. AG, Hennigsdorf, Germany).

2.3. Statistical analysis

Values are expressed as mean \pm standard deviation or number and percentage as appropriate. Diagnosis groups were compared with independent sample t-test and chi-square test as appropriate. The relationship of the four NPs was assessed using Spearman correlation coefficient.

To determine the diagnostic accuracy of the 4 NPs for the diagnosis of AHF, operating characteristics of the 4 NPs for diagnosis were evaluated using receiver operating characteristic curves (ROC), with calculation of the area under the curve (AUC) [9]. AUCs were compared according to the method of Hanley and McNeil [10].

To determine the prognostic value of plasma proBNP, BNP, NT-proBNP and MR-proANP, time-dependent AUC analyses were performed to assess the ability of the 4 NPs to discriminate mortality at various time points after index hospitalization (30 days, 1 and 5 years in the FINN-AKVA cohort). ROC curves were analyzed and the AUCs compared according to the method of Hanley and McNeil [10].

For both diagnostic and prognostic analyses, biomarkers were all included in the models as continuous variables.

Survival analyses were performed using Cox regression models. Median of MR-proANP was included in multivariate Cox proportional hazard models and the following variables were incorporated in the model: age, gender, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, heart rate, hemoglobin, eGFR and BNP. Kaplan Meier curves for survival at different time points were constructed and compared using the log-rank test, with MR-proANP.

The clinical benefit on risk prediction of adding MR-proANP status to the clinical model was further assessed by reclassification analysis, using the continuous net reclassification

improvement (NRI) [11]. Clinical variables used to build the baseline model for mortality risk prediction were: age, gender, systolic [SBP] and diastolic [DBP] blood pressure, heart rate, estimated glomerular filtration rate (eGFR) $<60\text{ ml/min/1.73 m}^2$ in MDRD [12], hemoglobin level and sodium $<136\text{ mmol/L}$, atrial fibrillation, all recorded at admission.

Statistical analyses were performed using R-statistical software (<http://www.r-project.org/>) and MEDCALC version 11.2.1.0. A two-sided p value < 0.05 was considered statistically significant.

3. Results

Over the study period, 710 patients were included. The flowchart of the study population is shown in Fig. 1.

3.1. Comparison of plasma concentration of the 4 natriuretic peptides

Table 1 shows clinical, demographic and biochemical characteristics of the study population. Table 1 also shows that long lasting HF treatment, including ACE inhibitors/ARB, mineralocorticoids and beta-blockers, was optimized during the index hospitalization in AHF patients. Plasma concentrations of all NPs were 3 to 10-fold greater in patients admitted for AHF ($n = 479$) than patients admitted for acute dyspnea of non-AHF origin ($n = 163$): median ProBNP (1344 pg/ml versus 89 pg/ml), median BNP (916 pg/ml versus 71 pg/ml), median NT-proBNP (4728 pg/ml versus 50 pg/ml), median MR-proANP (953 pmol/l versus 50 pmol/l) ($p < 0.0001$ for all NPs) (Fig. 2A). In AHF patients, plasma concentrations of all NPs were higher in patients with previous history of HF (acute decompensated HF, ADHF) versus patients without previous history of HF (de novo AHF) (Fig. 2B).

Fig. 2A also shows that plasma concentrations of pro-BNP, BNP and NT-proBNP were 2-fold greater in AHF than in CHF patients ($n = 68$) while MR-proANP was only 20% greater in AHF than in CHF patients.

Fig. S1 further shows that BNP best correlated with proBNP ($r = 0.947$, $p < 0.0001$), in patients admitted with acute dyspnea ($n = 642$) and that NT-proBNP was well correlated with BNP and proBNP ($r = 0.861$ and 0.825 respectively). MR-proANP was slightly less well correlated with the 3 other NPs ($r < 0.710$) (Fig. S1 in Supplementary material).

Fig. 3A shows that the median proBNP/BNP ratios were greater than 1 for all studied groups, with the lowest proBNP/BNP ratio in AHF patients (median [25–75%]; 1.3 [1–1.7]) compared to non-AHF (1.6 [1.1–2]) or CHF (1.9 [1.2–2.6]) populations ($p < 0.05$ between AHF and non-AHF patients and between AHF and CHF patients). The median proBNP/NT-proBNP ratios were below 1 in all studied groups, with a lower proBNP/NT-proBNP ratio in AHF (0.43) and CHF (0.52) than in non-AHF (0.8) patients, ($p < 0.05$ between AHF and non-AHF patients, non-AHF versus CHF patients) (Fig. 3B). Fig. 3C represents the proportion of pro-BNP, NT-proBNP and BNP in AHF patients, and shows that in this population, there was more NT-proBNP than proBNP, and more proBNP than BNP.

3.2. Diagnostic performance

The accuracy of the 4 NPs to discriminate AHF from non-AHF was tested in the "Biomarcoeurs" cohort. Fig. 4 compares the diagnostic accuracy of the 4 NPs when the diagnosis of AHF or non-AHF was adjudicated with the knowledge of BNP. Fig. 5 shows that pro-BNP was almost as powerful as BNP to diagnose AHF in patients with SOB with an AUC of 0.953 and 0.973 respectively ($p = 0.003$ pro-BNP versus BNP). NT-proBNP also performed well with an AUC of 0.922 ($p < 0.001$ versus BNP). Though still very good, the diagnostic performance of MR-proANP was slightly lower (AUC of 0.901) than the other 3 NPs. AUC for all NPs were slightly greater in the subgroup of ADHF patients versus de novo patients (Fig. S2 in Supplementary material).

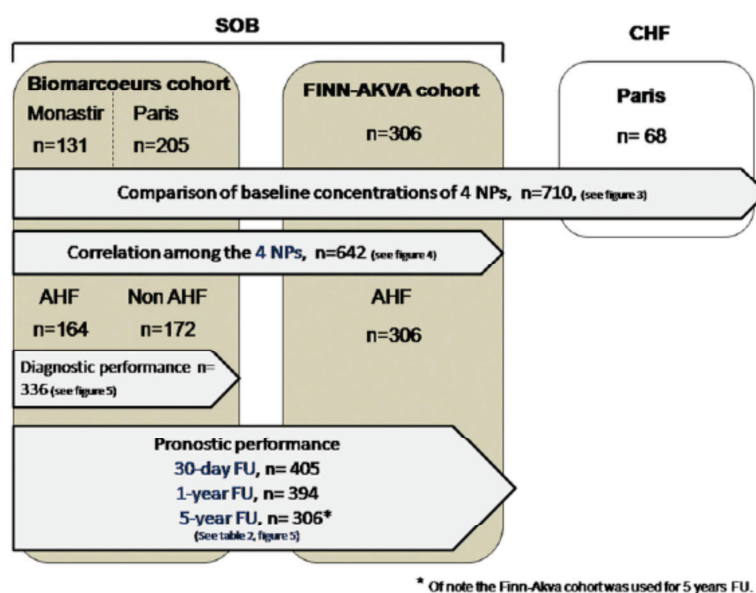


Fig. 1. Flowchart of the study population.

Table 1
Clinical, demographic and biological features for the "Biomarcoeurs", FINN-AKVA and CHF cohorts.

	Biomarcoeurs cohort (n = 336)		FINN-AKVA cohort	p*	Stable CHF
	Non-AHF n = 163	AHF n = 173	AHF n = 306		n = 68
Men n, (%)	83(50.9)	111(64.5)	160(52.3)	0.122	48(70.6)
Age years, (SD)	69(13)	73(13)	76(10)	0.011	58(12)
<i>History of</i>					
Arterial hypertension n, (%)	112(68.7)	120(69.3)	175(57.2)	0.28	25(36.4)
Diabetes mellitus n, (%)	77(46.2)	75(43.4)	103(33.7)	0.30	9(13.2)
CAD n, (%)	67(41.1)	65(37.6)	176(57.5)	0.052	28(41.3)
Myocardial infarction n, (%)	13(7.9)	16(9.2)	85(27.8)	0.0031	16(23.5)
Severe valvular disease n, (%)	16(9.8)	28(16.2)	1(0.3)	0.0007	0
CHF n, (%)	18(11.2)	88(50.9)	179(58.4)	0.560	68(100)
Atrial fibrillation n, (%)	31(19)	61(35.3)	92(30)	0.62	20(30)
<i>Causes of current AHF episodes</i>					
Infection n, (%)	–	52(30)	74(24.2)	0.49	–
Acute coronary syndrome n, (%)	–	35(20.2)	79(25.8)	0.55	–
Arrhythmia n, (%)	–	34(19.6)	96(31.4)	0.16	–
<i>Hemodynamic parameters</i>					
LVEF (%)	55(17)	45(16)	44(14)	0.716	31(10)
HR (bpm)	96(23)	94(26)	91(29)	0.183	74(16)
SBP (mm Hg)	139(27)	134(26)	150(34)	<0.001	102(20)
DBP (mm Hg)	77(14)	80(16)	84(20)	0.028	80(20)
<i>Biochemical markers</i>					
Serum creatinine (μmol/l)	93(53)	127(89)	112(52)	0.087	101(24)
<i>Treatment at arrival</i>					
ACE inhibitors or ARB n, (%)	92(60.1)	110(63.6)	158(51.6)	0.35	65(95)
Beta blockers n, (%)	28(17.2)	56(32.4)	109(35.6)	0.8	68(100)
Mineralocorticoids n, (%)	12(7.3)	16(9.3)	28(9.2)	1	37(54.4)
<i>Treatment at discharge</i>					
ACE inhibitors or ARB n, (%)	75(46)	118(68)	216(70.5)	0.86	–
Beta blockers n, (%)	55(34)	82(47.5)	239(78.1)	0.098	–
Mineralocorticoids n, (%)	21(13)	31(18)	57(18.6)	0.79	–

Data are presented as mean (standard deviation (SD)).

AHF, acute heart failure; CHF, chronic heart failure; CAD, coronary artery disease; LVEF, left ventricular ejection fraction; HR, heart rate; bpm, beats per minute; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; ACE, angiotensin converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blockers.

p*: p values between AHF subgroup of «Biomarcoeurs» cohort and FINN-AKVA cohort.

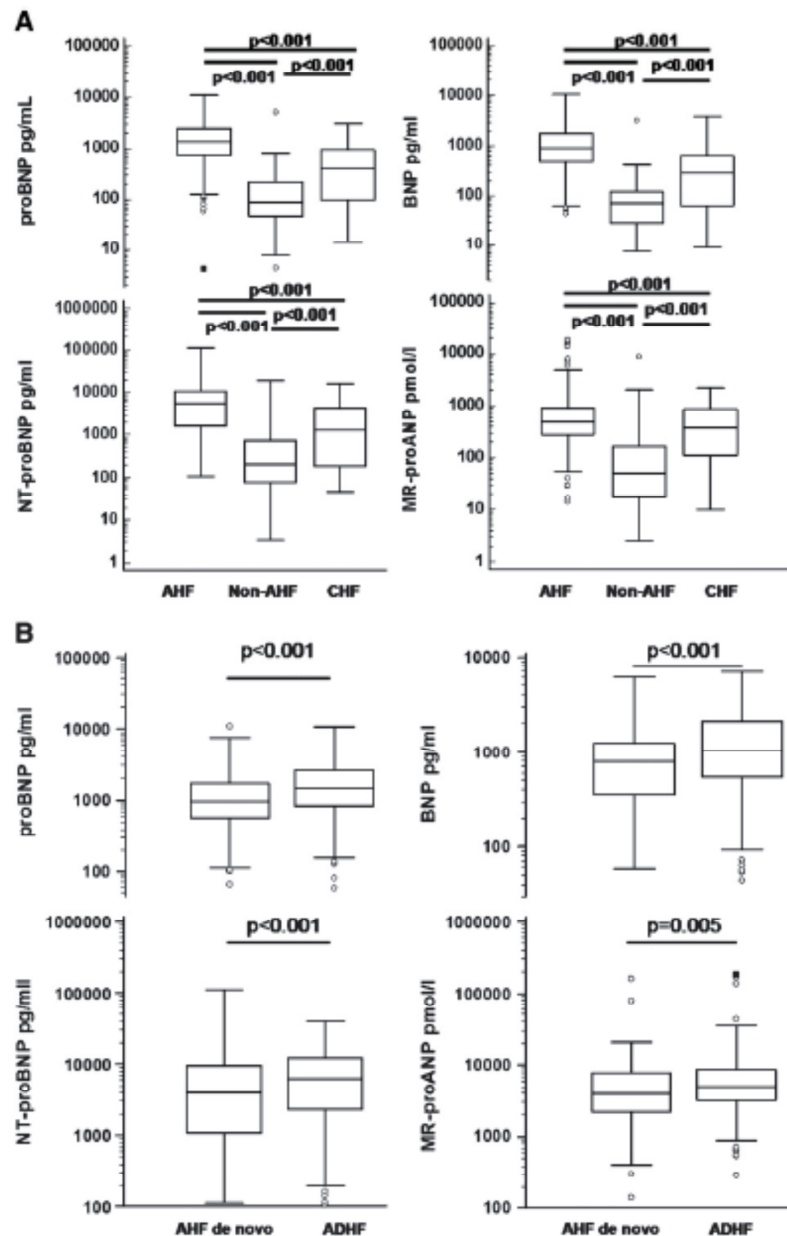


Fig. 2. Comparison of plasma levels of 4 natriuretic peptides in heart failure patients. (A) Patients admitted with acute dyspnea related to acute heart failure (AHF) or non-acute heart failure (non-AHF) and chronic heart failure (CHF) patients. (B) Comparison among AHF patients between de novo AHF (no previous history of HF) and acute decompensated HF (ADHF). Note that the Y axis uses a logarithmic scale.

3.3. Short and long-term prognostic performance of NPs in AHF patients

Mortality was 9.2% at 30 days, 28.7% at one year and 64.7% at 5 years (Table 2). Plasma BNP was consistently and significantly elevated at admission in AHF patients that subsequently died at 30 days, one year or 5 years.

Table 2 shows that the other NPs were similar at admission in AHF patients that subsequently died at 30 days or one year (the same findings were observed for proBNP/BNP and proBNP/NT-proBNP ratios, data not shown).

The representation of AUC over time showed a greater AUC for MR-proANP over the first year (Fig. S3 in Supplementary material).

Regarding 5 year outcome, NT-proBNP and MR-pro-ANP were also greater in patients who died versus those who survived (Table 2). The latter is confirmed by the representation of AUC over time for each of the 4 NPs (Fig. 5A). MR-proANP had the best prognostic value at five years with an AUC at 0.668 versus BNP (AUC = 0.604, $p = 0.042$) and versus NT-proBNP (AUC = 0.564, $p = 0.004$). Of note, the MR-proANP AUC was influenced neither by LVEF nor by the presence of AF (data not shown).

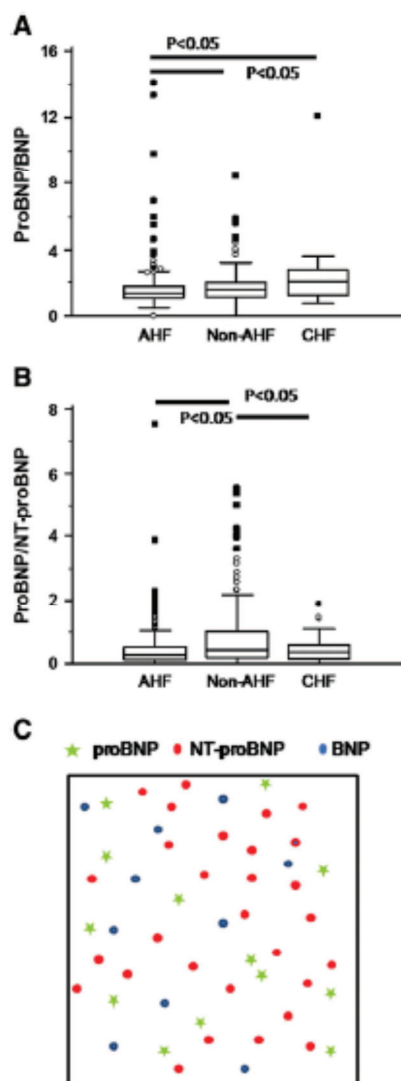


Fig. 3. 3A: ProBNP/BNP ratios in AHF, non-AHF, and CHF patients. 3B: ProBNP/NT-proBNP ratios in AHF, non-AHF, and CHF patients. 3C: Graphic representation of the proportion of plasma concentrations of BNP, proBNP and NT-proBNP.

Kaplan Meier survival analysis (Fig. 5B) confirmed that patients with low MR-proANP (\leq median i.e. 416.8 pmol/l) at admission had a better survival rate over 5 years as compared to patients with MR-proANP $>$ median with an HR of 2.2 (1.65–2.93) ($p < 0.0001$). Of note, HR for low versus high MR-proANP was 1.55 [1.05; 2.29] ($p = 0.0274$) when adjusted for age, gender, atrial fibrillation, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, heart rate, hemoglobin, eGFR and BNP (Supplementary table S1).

We further analyzed the impact of biomarker information to the clinical model to predict 5-year mortality. Goodness-of-fit of the clinical model alone and the four models including NPs were similar (data not shown). The net reclassification improvement (NRI) of the 4 biomarkers was calculated, and we found an NRI of 23% [0.01–0.36] ($p < 0.05$) for MR-ProANP, much greater than the NRI of the 3 B-type NPs (NRI) for proBNP = 0.04 [–0.11–0.19] (NS); for

BNP = 0.04 [–0.16–0.17] (NS); for NT-proBNP = 0.11 [–0.01–0.25] (NS). Sensitivity analyses were conducted in subgroups of patients with reduced and preserved LVEF (Supplementary table S2a and S2b) and showed similar results, though non-significant.

4. Discussion

Our study shows that 1) all NPs performed very well in the diagnosis of AHF with BNP and pro-BNP being the best performers, and 2) high MR-proANP was best associated with 5-year mortality.

4.1. Plasma concentration of NPs and correlations

As expected, our study shows that concentrations of all NPs were 3 to 10-fold greater at admission in AHF than in non-AHF patients and 2-fold greater in AHF than in CHF patients. In addition, plasma concentration of all NPs was greater in AHF patients with a history of HF than in patients with de novo AHF. This is possibly related to a greater release of all NPs during an acute episode in patients with history of heart failure and/or greater levels of NPs at baseline in CHF patients. Our study suggests that high levels of NPs in AHF patients admitted in acute conditions indicate ADHF rather than de novo AHF. We further measured proBNP/BNP and proBNP/NT-proBNP ratios in our studied patients. We confirmed previous findings in CHF patients that median proBNP/BNP was > 1 and median proBNP/NT-proBNP < 1 indicating that NT-proBNP was more abundant than pro-BNP, which in turn was more abundant than BNP in our patients. Furthermore, these ratios were lowest in AHF patients, suggesting that BNP or NT-pro-BNP plasma concentration rose more than the plasma concentration of pro-BNP in AHF patients [13,14].

Our study further confirmed significant positive correlations among the 3 B-type NPs (proBNP, BNP and NT-proBNP) measured in the 642 patients admitted with acute dyspnea. BNP and proBNP are very well correlated ($r = 0.947$) while NT-proBNP was slightly less well correlated with pro-BNP ($r = 0.825$). This is in accordance with similar correlations found between pro-BNP and BNP in 3 monocentric studies that included respectively 156 patients admitted for SOB ($r = 0.95$) [6], 164 patients admitted for acute decompensated heart failure ($r = 0.92$) [15] and 756 chronic heart failure patients ($r = 0.87$) [16].

Our study further compared the atrial natriuretic peptide, MR-proANP, to the 3 B-type NPs. In our study, correlations between MR-proANP and each of proBNP, BNP and NT-proBNP were less striking than the correlations among B-type NPs and were all below 0.71. This contrasts with the correlation found in the BACH study between MR-proANP and BNP ($r = 0.919$) or NT-proBNP ($r = 0.920$) [4]. Another monocentric study measured MR-proANP in 251 patients with SOB and found the following correlations: between MR-proANP and BNP ($r = 0.835$) or between MR-proANP and NT-proBNP ($r = 0.832$) [17].

In summary, our study confirms that the 3 B-type NPs are very well correlated while the correlation between any B-type of natriuretic peptide and MR-proANP needs further confirmatory study.

4.2. Diagnostic performance of NPs

Our study compared plasma concentrations of the 4 NPs – 3 B-type NPs (proBNP, BNP and NT-proBNP) and MR-proANP – in 336 patients admitted with shortness of breath in the “Biomarcoeurs” cohort. The highest increase in plasma concentrations of all NPs was observed in AHF followed by CHF and non-AHF patients. Our study first compared the diagnostic performance of the 4 NPs in acute dyspneic patients; they all performed very well ($AUC \geq 0.90$) with similar performances for proBNP and BNP in patients admitted with SOB (AUC at 0.953 and 0.973 respectively). Few studies have assessed the diagnostic performance of proBNP in acute conditions. For

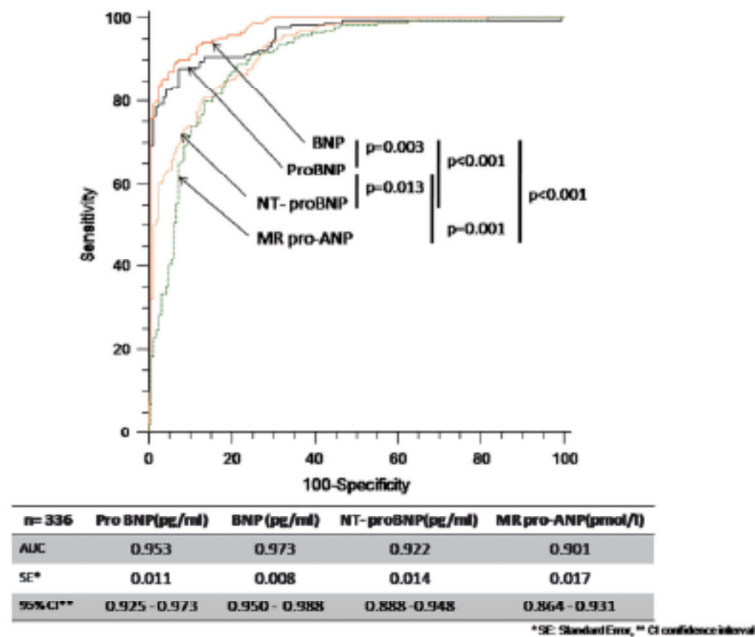


Fig. 4. ROC curve analysis of the 4 NPs for diagnosis of acute heart failure.

instance, one monocentric study compared head-to-head pro-BNP with BNP and NT-proBNP in 156 patients admitted to the emergency department for SOB and found similar diagnostic performance for the 3 B-type NPs (pro BNP, BNP and NT-proBNP) (AUC at 0.92, 0.91 and 0.92 respectively) [6].

In our study, MR-proANP, although it had the lowest AUC (0.901), also performed well. A similar AUC for MR-proANP was observed in the prospective international BACH study (n = 1641; AUC for MR-proANP at 0.90) and in another monocentric study (the PRIDE population) (n = 560; AUC for MR-proANP: 0.90) [4,5]. Accordingly, our study confirmed that all NPs (B-type or MR-proANP) have similar diagnostic performance to identify or exclude acute heart failure in patients with SOB.

4.3. Prognosis

In the prognosis portion of our study, we compared the prognostic properties of the plasma levels of 4 NPs in acute heart failure patients. We confirmed that BNP was well associated with short-term mortality as shown in various published studies [3,18,19]. Most importantly, we observed that low MR-proANP was best associated with 5-year survival with an AUC of 0.67, a HR of 2.2 between low and high plasma levels of MR-proANP (and 1.72 after adjustments) and an NRI of 23%. In a previously published study of 137 patients hospitalized for acute decompensated heart failure, MR-ProANP had an AUC of 0.725, BNP of 0.716, proADM 0.708 and copeptine 0.688 to predict one-year all-cause mortality [20]. In another multicenter study with 797 stable chronic heart failure patients, MR-proANP showed similar AUC than NT-proBNP (0.79 and of 0.76 respectively) to predict 24-month mortality but MR-proANP was the only biomarker to be found an independent predictor of death, in addition to age, gender, NYHA, left ventricular ejection fraction and systolic blood pressure [21]. The prognostic value of MR-proANP was also confirmed at 4 years in patients hospitalized for SOB [5]. We further showed a striking improvement in

the risk stratification (NRI of 23%) of long term outcome with the use of MR-proANP.

The reason for the long term prognostic superiority of high plasma levels of MR-ProANP compared to the 3 other B-type NPs in our study remains to be elucidated. It might be related to different biological properties of MR-proANP compared to B-type NPs, such as higher biological stability or the use of an assay directed at the mid-region of the molecule [22]. ProANP is an atrial natriuretic peptide and as such, is an index of the size of the atria. Our data might suggest that high plasma MR-ProANP is related to dilated atria, known to be a strong predictor of long term mortality, and suggesting chronicity of increased filling pressure with time. MR-proANP might also be related to atrial fibrillation or supra-ventricular tachycardia, known to lead to excessive release of ANP [23,24].

Our study has certain limitations. We combined data from two cohorts of patients admitted in 3 different countries for SOB or AHF to assess diagnostic and prognostic performances of the 4 NPs. The "Biomarcoeurs" cohort included patients from Monastir (n = 131) and Paris (n = 205) and made it possible to assess diagnostic performance. On the other hand, data from patients admitted in the Parisian center and the FINN-AKA cohort were used to assess the prognostic performance of all NPs. Despite the different origins of the patients, NP performances were similar among countries; this strengthens our results. Another limitation is the different follow-up time between Parisian patients (1 year) and Finnish patients (5 years). However, MR-proANP remained the best prognostic performer in Paris and in Finland both at one year and in Finland at 5 years. In addition, this confirms very recent results [5]. Accordingly, MR-proANP is the best NP to perform for long term outcome in AHF. Our study recorded LVEF in all patients but not other echocardiographic parameters including atrial size. A link between MR-proANP, atrial size and outcome should therefore be explored in future studies.

The present study brings new information that may change our clinical daily practice. Indeed, our study shows that all NPs and especially

Table 2
Comparison of biological status at admission between survivors and non-survivors in the AHF cohort

	Survivors n = 368	Non-survivors n = 37	p value	AUC	95%CI
At 30 days					
Creatinine $\mu\text{mol/l}$	116 (69)	146 (86)	0.076	–	–
ProBNP pg/ml	1851 (1694)	2429 (2214)	0.056	0.594	0.544–0.642
BNP pg/ml	1341 (1263)	1894 (1581)	0.014	0.615	0.565–0.662
NT-proBNP pg/ml	7797 (6792)	8290 (7699)	0.678	0.507	0.457–0.557
MR-proANP pmol/l	726 (1172)	1017 (1353)	0.158	0.615	0.566–0.663
At 1 year	n = 281	n = 113			
Creatinine $\mu\text{mol/l}$	110 (59)	137 (80)	<0.001	–	–
ProBNP pg/ml	1761 (1654)	2113 (1984)	0.09	0.552	0.501–0.602
BNP pg/ml	1275 (1159)	1653 (1609)	0.01	0.566	0.515–0.615
NT-proBNP pg/ml	7750 (6407)	7654 (7258)	0.897	0.524	0.473–0.574
MR-proANP pmol/l	650 (741)	825 (1055)	0.063	0.582	0.532–0.631
At 5 years	n = 108	n = 198			
Creatinine $\mu\text{mol/l}$	96 (30)	124 (67)	<0.001	–	–
ProBNP pg/ml	1499 (1662)	1971 (1762)	0.5	0.610	0.553–0.665
BNP pg/ml	1036 (1015)	1500 (1380)	0.001	0.604	0.547–0.660
NT-proBNP pg/ml	6296 (4954)	7742 (6132)	0.015	0.564	0.507–0.621
MR-proANP pmol/l	402 (309)	561 (389)	0.009	0.668	0.612–0.721

AUC, area under the curve; 95%CI, 95% confidence interval; BNP, brain natriuretic peptide; MR-proANP, mid-regional pro-atrial natriuretic peptide.

the most widely used, namely BNP and NT-proBNP, are excellent diagnostic performers. Interestingly, the simultaneous measurement of the 3 B-type of NPs in 479 AHF patients indicates that the plasma concentration of NT-proBNP is roughly 3-fold greater and proBNP 1.3-fold greater than BNP, as shown in Fig. 3c. Furthermore, our study indicates that MR-proANP markedly improves risk stratification to predict long term outcome compared to standard clinical parameters in AHF patients; together with the data already published by Shah [5], our data strongly advocate use of MR-proANP as the NPs of choice to predict long-term (more than 2 years) outcome. This result may change the way AHF patients will be included in clinical trials with long term mortality as an endpoint.

In summary, our study shows firm evidence of similar diagnostic performances for all NPs and important long-term prognostic value for MR-proANP in patients with acute heart failure. Future studies should explore the significance of the prognostic performance of MR-proANP and favor its use in risk-stratifying HF patients.

Supplementary data to this article can be found online at <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.04.164>.

Acknowledgments

We thank Dr Homa Rafi, Oksana Boirau, and Béatrice Lemosquet.

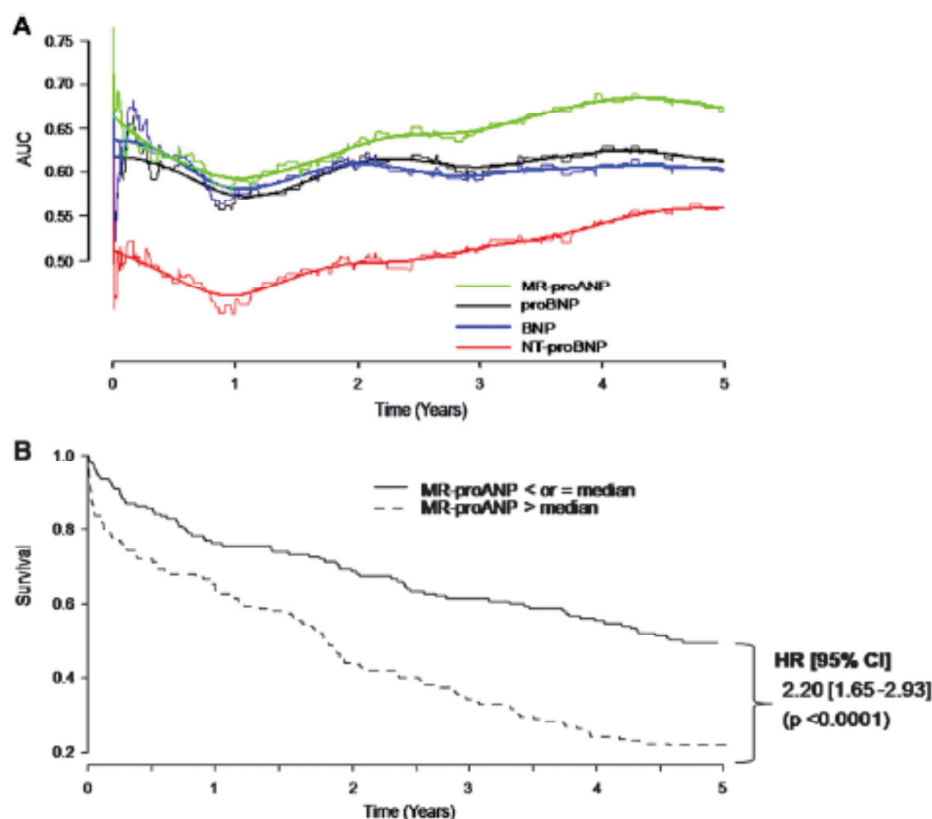


Fig. 5. A) Time dependent changes in area under the curve for multiple biomarkers in acute heart failure patients at 5 year follow up in FINN-AKVA (n = 306). B) Kaplan Meier survival curves according to plasma MR-proANP concentration. Analysis performed in the FINN-AKVA cohort (n = 306).

References

- [1] Maisel AS, Krishnamany P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161-7.
- [2] Januzzi Jr JL, Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005;95: 948-54.
- [3] Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M. Diagnostic accuracy of B-type natriuretic peptide and amino terminal proBNP in the emergency diagnosis of heart failure. *Heart* 2005;91:606-12.
- [4] Maisel A, Mueller C, Nowak R, et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2062-76.
- [5] Shah RV, Truong QA, Gaggli HK, Pfannkuche J, Hartmann O, Januzzi Jr JL. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide and pro-adrenomedullin testing for the diagnostic and prognostic evaluation of patients with acute dyspnea. *Eur Heart J* 2012;29:29.
- [6] Gruson D, Ketelslegers JM, Verschuren F, Thys F. Head-to-head comparison of the prohormone proBNP1-108 with BNP and Nt-proBNP in patients admitted to emergency department. *Clin Biochem* 2012;45:249-52.
- [7] Sirila-Waris K, Lassus J, Melin J, Peuhkurinen K, Nieminen MS, Harjola VP. Characteristics, outcomes, and predictors of 1-year mortality in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur Heart J* 2006;27:2011-7.
- [8] Giuliani L, Reunier F, Larue C, et al. Assay for measurement of intact B-type natriuretic peptide prohormone in blood. *Clin Chem* 2006;52:1054-61.
- [9] Cook NR. Statistical evaluation of prognostic versus diagnostic models: beyond the ROC curve. *Clin Chem* 2008;54:17-23.
- [10] Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983;148:839-43.
- [11] Pencina MJ, D'Agostino Sr RB, Steyerberg EW. Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. *Stat Med* 2011;30:11-21.
- [12] Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
- [13] Hammerer-Lercher A, Halfinger B, Sarg B, et al. Analysis of circulating forms of proBNP and NT-proBNP in patients with severe heart failure. *Clin Chem* 2008;54:858-65.
- [14] Seferian KR, Tamm NN, Semenov AG, et al. The brain natriuretic peptide (BNP) precursor is the major immunoreactive form of BNP in patients with heart failure. *Clin Chem* 2007;53:666-73.
- [15] Waldo SW, Beede J, Isakson S, et al. Pro-B-type natriuretic peptide levels in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1874-82.
- [16] Dries DL, Ky B, Wu AH, Rame JE, Pott ME, Cappola TP. Simultaneous assessment of unprocessed ProBNP1-108 in addition to processed BNP32 improves identification of high-risk ambulatory patients with heart failure. *Circ Heart Fail* 2010;3:220-7.
- [17] Gegenhuber A, Struck J, Poelz W, et al. Midregional pro-A-type natriuretic peptide measurements for diagnosis of acute destabilized heart failure in short-of-breath patients: comparison with B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP. *Clin Chem* 2006;52:827-31.
- [18] Fonarow GC, Peacock WF, Phillips CO, Givertz MM, Lopatin M. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1943-50.
- [19] Christ M, Thuerlimann A, Laule K, et al. Long-term prognostic value of B-type natriuretic peptide in cardiac and non-cardiac causes of acute dyspnea. *Eur J Clin Invest* 2007;37:334-41.
- [20] Gegenhuber A, Struck J, Dieplinger B, et al. Comparative evaluation of B-type natriuretic peptide, mid-regional pro-A-type natriuretic peptide, mid-regional pro-adrenomedullin, and Copeptin to predict 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. *J Card Fail* 2007;13:42-9.
- [21] Moertl D, Berger R, Struck J, et al. Comparison of midregional pro-atrial and B-type natriuretic peptides in chronic heart failure: influencing factors, detection of left ventricular systolic dysfunction, and prediction of death. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1783-90.
- [22] Ala-Kopsala M, Magga J, Peuhkurinen K, et al. Molecular heterogeneity has a major impact on the measurement of circulating N-terminal fragments of A- and B-type natriuretic peptides. *Clin Chem* 2004;50:1576-88.
- [23] Abe H, Nagatomo T, Kobayashi H, et al. Neurohumoral and hemodynamic mechanisms of diuresis during atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:2783-8.
- [24] Tamura H, Watanabe T, Nishiyama S, et al. Increased left atrial volume index predicts a poor prognosis in patients with heart failure. *J Card Fail* 2011;17:210-6.

III. Modifications post-transcriptionnelles des peptides natriurétiques.

ProBNP T71 O-glycosylation and NT-proBNP reflect the amplitude of the cardiac stress that provoked AHF. Nicolas Vodovar, PhD^{*}; Marie-France Séronde, MD^{*}; Etienne Gayat, MD, PhD; Johan Lassus, MD, PhD; Said Laribi, MD, PhD; Riadh Boukef, MD; Semir Noura, MD; Philippe Manivet, PharmD, PhD; Alain Cohen Solal, MD, PhD; Jean-Marie Launay PharmD, PhD; Alexandre Mebazaa, MD, PhD, on behalf of the GREAT Network.

Comme nous l'avons vu précédemment les peptides natriurétiques et en particulier le BNP et NT-proBNP sont les biomarqueurs diagnostiques de l'ICA. D'autre part ces deux biomarqueurs sont reconnus comme des marqueurs pronostiques dans l'IC¹²⁶.

Le BNP1-32 (BNP) et le NT-proBNP1-76 (NT-proBNP) sont originaires du même précurseur, la prohormone proBNP1-108 (proBNP). Lors de stress cardiaques mécaniques tel que l'étirement des cardiomyocytes secondaire à une surcharge de volume, de pression intra-ventriculaire ou à une augmentation de tension de la paroi, la transcription du gène NTPB est induit. Il en résulte une augmentation de la production du précurseur de l'hormone proBNP (pré-proBNP)¹²⁷. Après l'excision du peptide signal, le proBNP est en outre clivé entre la Arginine 76 et la sérine 77 par la corine ou la protéase furine en BNP et NT-proBNP⁶⁹. Il a été récemment montré que, contrairement au peptide natriurétique auriculaire (ANP), le proBNP est principalement sécrété comme une protéine O-glycosylée dans les cellules exprimant NTBP ou par les cardiomyocytes humains primaires en culture¹²⁸. Parmi les sept acides aminés glycosylés qui ont été identifiés dans des cellules CHO cells¹²⁹, la thréonine (T) en position 71, qui est située à proximité du site de clivage de la furine et de la Corin, joue un rôle crucial dans la régulation du clivage du proBNP. Ainsi la glycosylation T71 empêche le proBNP d'être clivé par corine et furine^{69, 130}.

Il a été précédemment postulé que le BNP était la forme la plus sécrétée des B-PNs¹³¹. Mais ce modèle a été récemment remis en question, en culture primaire les cardiomyocytes sécrètent principalement du proBNP glycosylé et très peu de BNP actif¹²⁸. Ces résultats permettent de soutenir un modèle dans lequel, dans des conditions normales, les cardiomyocytes sécrètent surtout du proBNP glycosylé^{132, 133, 134}. Chez des patients en IC avancée, le proBNP était la forme majoritaire alors que la concentration de BNP était faible^{88, 135}. La réduction du clivage du proBNP dans l'ICA serait attribuée à une diminution des concentrations de corine, alors que le taux de glycosylation du proBNP a été trouvé très variable chez des patients en ICA.

Afin d'identifier parmi les peptides natriurétiques, celui qui pourrait le mieux indiquer l'état du cœur, nous avons exploré la voie de production des peptides natriurétiques, en explorant plus particulièrement le rôle de la glycosylation chez des patients hospitalisés pour dyspnée aigue.

Méthode :

La population à l'étude (n=633) a déjà été décrite précédemment¹²⁶, il s'agit de 466 patients hospitalisés pour ICA et 167 hospitalisés pour une dyspnée d'origine non cardiaque.

Les prélèvements biologiques ont été réalisés dans les 4 heures après l'admission. Les mêmes dosages que précédemment du BNP, NT-proBNP, et proBNP ont été réalisés¹²⁶. Le proBNP T71 O-glycosylation a été dosé dans le plasma de 49 patients avec ICA et 50 patients avec dyspnée non cardiaque. La technique de dosage est décrite dans l'article ci-dessous. Par ailleurs, les dosages

plasmatiques de corine, furine et la mesure de leur activité enzymatique ont été réalisés selon les techniques décrites dans l'article ci-dessous.

Résultats :

Glycosylation du proBNP :

La concentration de proBNP glycosylé n'était pas différente entre les patients en ICA et les autres. Chez les ICA on observait une bonne corrélation entre le taux de BNP glycosylé et le taux de proBNP en particulier lorsque le taux de proBNP est >2000pg/ml. Dans la population hospitalisée pour dyspnée non cardiaque, il n'y avait aucune corrélation.

Lorsque l'on analysait les corrélations entre le proBNP glycosylé et les produits du clivage, c'est-à-dire BNP et NT-proBNP. On observait une corrélation négative entre la concentration de NT-proBNP et la glycosylation du proBNP dans les 2 populations.

D'autre part nous avons étudié l'impact de la glycosylation sur le taux de clivage du proBNP par le rapport NT-proBNP/proBNP. Ce rapport était très corrélé avec la glycosylation du proBNP quelque soit la population étudiée ($r = -0.998$, $p < 0.001$, $n = 99$). Par contre, il n'y avait pas de corrélation entre concentrations de BNP et proBNP glycosylé, et pas de corrélation entre BNP et le rapport BNP/proBNP.

Concentrations plasmatiques et activités de corine et furine :

Les concentrations plasmatiques de furine n'étaient pas différentes entre les patients avec ICA et les autres. Par contre l'activité de la furine circulante était significativement plus élevée dans la population des patients ICA. Cette activité était inversement corrélée avec la glycosylation du proBNP plasmatique dans les 2 populations. Une corrélation positive a été mise en évidence entre le taux d'activité de la furine et le taux de NT-proBNP. L'activité furine était aussi corrélée avec la concentration plasmatique du proBNP et BNP mais de façon moins marquée qu'avec le NT-proBNP.

Quant à la concentration de corine, nous n'avons pas mis en évidence de différence de concentrations entre les deux populations. Il n'y avait de corrélation entre la concentration plasmatique de corine, de proBNP et des autres biomarqueurs testés. Par contre, l'activité de la corine était modérément plus élevée chez les patients avec dyspnée non cardiaque que chez les ICA.

Il n'y avait pas de corrélation entre l'activité de la corine et la glycosylation du proBNP, ni avec la concentration de BNP ou de NTproBNP.

Discussion :

Cette étude a montré que la glycosylation du proBNP et de l'activité de la furine plasmatique étaient les déterminants du processus de clivage du proBNP et donc de la production de BNP et NTproBNP dans l'ICA. Les mécanismes responsables de l'augmentation des concentrations de BNP et NTproBNP dans l'ICA sont mal connus, et ont été attribués à l'augmentation de la transcription du gène NTBP. Récemment, il a été montré que le proBNP était sécrété sous la forme d'une glycoprotéine in vitro. Chez l'homme, les formes glycosylées du proBNP et NT-proBNP représentent 75% du taux circulant de ces deux peptides, chez le sujet sain et le patient avec ICC en rapport avec le stade NYHA. Dans cette étude nous avons montré, pour la première fois, que dans une grande cohorte de patient en ICA, le taux plasmatique de proBNP glycosylé était réduit à moins de 20%, alors que la forme non glycosylée représentait la majorité du proBNP circulant. Par ailleurs, nous avons montré que le taux de NT-proBNP était fortement corrélé au taux de proBNP glycosylé, plus le NTproBNP est élevé moins le taux de proBNP glycosylé est important. De la même façon, le taux de clivage du proBNP défini par le rapport NT-proBNP/ proBNP était fortement corrélé au taux de proBNP glycosylé. Il est à noter que nous avons montré que la production de NT-proBNP et le clivage

du proBNP étaient amplifiés par l'augmentation de l'activité de la furine circulante dans l'ICA. D'autre part, il a été montré in vitro que le pro-BNP non glycosylé pouvait être clivé par la furine. Ces résultats suggèrent que le stimulus (stretch myocardique) induit l'expression du gène NPBP mais aussi déclenche la diminution de la glycosylation du proBNP et augmente l'activité de la furine circulante. Les mécanismes responsables de la diminution de la glycosylation du proBNP sont inconnus. La réduction de la glycosylation du proBNP pourrait être due à l'incapacité de la machinerie de glycosylation à faire face à une augmentation de la production de proBNP et/ou à un processus actif de déglycosylation. L'incubation d'échantillons de plasma pendant 48h, a montré que le taux de glycosylation du proBNP était inchangé suggérant une diminution de l'activité de la machinerie de glycosylation. Tous ces résultats montrent que l'ICA favorisent la survenue d'une série d'évènements, qui de façon synergique vont conduire à la production de BNP actif.

Contrairement au NT-proBNP, la concentration de BNP était moins liée avec la glycosylation du proBNP et son clivage. Ces différences entre BNP et NT-proBNP peuvent s'expliquer par une réaction croisée dans les tests utilisés pour doser le proBNP ou par les différences de métabolisme de ces deux peptides.

Chez les patients hospitalisés pour dyspnée d'origine non cardiaque, les concentrations de NT-proBNP étaient augmentées mais dans de plus faibles proportions. Les mêmes corrélations entre proBNP glycosylé et NT-proBNP ont été retrouvées dans cette population. L'activité furine était corrélée avec la glycosylation du proBNP, la production de NT-proBNP et le clivage du proBNP, comme dans la population des ICA mais dans des proportions moindres. Ces observations suggèrent que dans les conditions aiguës, une augmentation de production de proBNP, déclenche une diminution de la glycosylation et une augmentation de l'activité de la furine quel que soit le statut du patient. Les mécanismes intervenant dans le clivage du proBNP seraient universels.

Conclusion :

Nous avons pu montrer que la non-glycosylation du proBNP et l'activation de la furine étaient deux mécanismes très importants d'accélération de la production de peptides natriurétiques lors de l'ICA. Nous avons pu également montrer que la production du NT-proBNP était beaucoup plus liée au niveau de glycosylation du proBNP que ne l'était la production de BNP. Ces résultats suggèrent que les concentrations plasmatiques de NT-proBNP pourraient être beaucoup plus représentatives de l'amplitude de la défaillance cardiaque (et éventuellement du stretch myocardique) dans l'ICA que ne le serait le BNP. Ainsi, nos résultats suggèrent fortement d'utiliser le NT-proBNP pour toute étude future souhaitant explorer le concept de « biomarker-guided therapy » dans l'ICA.

Article soumis: ProBNP T71 O-glycosylation and NT-proBNP reflect the amplitude of the cardiac stress that provoked AHF

Nicolas Vodovar, PhD^{1,*}; Marie-France Séronde, MD^{1,2,*}; Etienne Gayat, MD, PhD^{1,3}; Johan Lassus, MD, PhD⁴; Said Laribi, MD, PhD^{1,3}; Riadh Boukef, MD⁵; Semir Nouira, MD⁵; Philippe Manivet, PharmD, PhD^{1,6,7}; Alain Cohen Solal, MD, PhD^{1,8,9}; Jean-Marie Launay PharmD, PhD^{1,6,7}; Alexandre Mebazaa, MD, PhD^{1,2,9}, on behalf of the GREAT Network.

¹UMRS 942 Inserm, 75010 Paris, France. ² Dept of Cardiology, EA3920, University Hospital Jean Minjot, Besancon, France. ³Dept of anaesthesiology and intensive care, Lariboisière Hospital, Paris, France. ⁴Dept of Medicine, Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland. ⁵Emergency Dept and Research Unit UR06SP21, Fattouma Bourguiba University Hospital, Monastir, Tunisia. ⁶Dept of Biochemistry, Lariboisière Hospital, Paris, France. ⁷ Center for Biological Resources, Lariboisière Hospital, Paris, France. ⁸Dept of Cardiology, Lariboisière Hospital, Paris, France. ⁹ Paris Diderot University, Sorbonne Paris Cité, 75205 Paris, France

Correspondence to Alexandre Mebazaa, MD, PhD, Dept of anaesthesiology and intensive care, Lariboisière Hospital, 2, Rue A. Paré, 75475 Paris, Cedex 10, France. Tel: +33 1 4995 8071, Fax : +33 1 4995 8073, E-mail alexandre.mebazaa@lrb.ap-hp.fr; correspondence to Jean-Marie Launay, PharmD, PhD, Dept of Biochemistry, Lariboisière Hospital, 2 Rue A. Paré, 75475 Paris, Cedex 10, France. Tel: +33 1 4995 6434, Fax : +33 1 4995 8477, E-mail jean-marie.launay@lrb.ap-hp.fr.

* These authors contributed equally to this work.

BACKGROUND:

METHODS AND RESULTS:

CONCLUSIONS:

CLINICAL TRIAL REGISTRATION:<http://clinicaltrials.gov/>. Identifier: NCT01374880.

The B-type natriuretic peptide (BNP) and the N-terminal proBNP (NT-proBNP) are established biomarkers for the diagnosis of acute heart failure (HF), in particular for acute HF (AHF) *de novo* and acute decompensated HF (ADHF), collectively referred as AHF, unless specified. Both these markers are routinely used to discriminate between dyspnea of cardiac (AHF) and non-cardiac origins (non-AHF), according to numerous guidelines for HF management.¹³⁶ To date, the plasma levels of these peptides are currently the sole guidance to assess the effectiveness of HF therapies.³⁰ In addition to their diagnostics values, elevated plasma levels of either BNP or NT-proBNP have been described as predictive of adverse prognostics in HF patients.¹³⁷

Both the BNP₁₋₃₂(BNP) and the NT-proBNP₁₋₇₆(NT-proBNP) originate from the same precursor, the proBNP₁₋₁₀₈(proBNP) prohormone. Upon mechanical cardiac stress such as stretching of cardiomyocytes that occurs with ventricular overload or increase in wall tension, the *NPPB* gene transcription is induced resulting in an increase in the production of the proBNP hormone precursor (pre-proBNP).¹²⁷ After excision of the signal peptide and trafficking through the general secretory system, the proBNP protein is further cleaved between the Arginine 76 and the Serine 77 by the corin or the furin proteases into the BNP and the NT-proBNP (amino acids 77 to 108 and 1 to 76 with respect to the proBNP numbering, respectively).¹³⁸ It was recently shown that, contrary to the Atrial Natriuretic Peptide (ANP), the proBNP is mainly secreted as an O-glycosylated protein in *NTBP*-expressing cells or human cardiomyocyte primary culture.¹²⁸ Among the seven glycosylated amino acids that have been identified in CHO cells¹²⁹, the Threonine (T) at position 71, which is located in the vicinity of the furin and corin cleavage site, plays a critical role in regulating the processing of the proBNP, as glycosylation at T71 prevents the proBNP from being cleaved by corin and furin.^{138, 139}

It was previously postulated that BNP was the major secreted form of B-type natriuretic peptides.¹³¹ However, this model was recently challenged as human cardiomyocytes primary culture mainly secreted glycosylated proBNP and very little amount of bioactive BNP.¹²⁸ These data support a model (Figure 1) whereby, under normal conditions, cardiomyocytes mainly secrete glycosylated proBNP that is further processed by corin¹⁴⁰ or furin.¹³³ Upon severe AHF, proBNP was found the majority of BNP immunoreactive forms, while BNP plasma levels were markedly low.^{134, 135} The

reduced processing of the proBNP in AHF patients was later attributed to reduced circulating concentrations of corin¹⁴⁰, while the level of proBNP glycosylation was found highly variable in AHF patients.¹³⁹

Materials and methods

Study population

The studied population (n = 633) have been previously described¹³⁷, and consisted of 466 patients suffering from AHF and 167 suffering from non-cardiac dyspnea as controls (non-AHF). proBNP T71 glycosylation quantifications were performed on a subset of 99 patients which characteristic are described in Table 1. The diagnosis of the cardiac or non-cardiac origin dyspnea was performed by the emergency physicians on clinical examination and based on BNP concentrations obtained at admission in the emergency department. This study was approved by local ethic committees and written consent was obtained from patients or next of kin. This study using human samples was performed according to the current revision of the Helsinki Declaration and registered at clinical trials.gov under the NCT01374880 identifier. Of note, all the biomarkers were measured in the entire cohort, with exception of the glycosylation that was tested on a subset of patients.

Natriuretic peptide dosage

Venous blood samples were collected in tubes containing ethylenediaminetetra-acetic acid (EDTA), within 4 hours following admission at the emergency department. BNPplasma levels were immediately measured on an Abbott Architect system (Abbott laboratories, Abbott Park, IL, USA). The plasma was immediately stored at -80°C until further use. NT-proBNP (NT-proBNP) was measured on a Roche Cobas analyser (Roche, Basel, Switzerland). ProBNPwas measured with a specific Bio-Rad assay using a monoclonal antibody that specifically recognizes the cleavage site of the proBNP, an epitope that is specific of the proBNP.¹⁴¹

proBNP T71 O-glycosylation

ProBNP glycosylation was assessed in the plasma of 49 AHF and 50 non AHF patients (Table 1). Prior to tryptic mapping, each plasma sample was digested with either neuraminidase (NANase III) and O-glycosidase (both from Sigma or EMD Biosciences Inc., San Diego, CA) or neuraminidase alone in 250 mM sodium phosphate buffer, pH 6.00, at 37°C. Concentrated buffer was added to achieve a final concentration of 50 mM Tris-HCl, pH 8.00, and 1 µg trypsin was added. Digestion was allowed to proceed overnight at room temperature. Separations of the proBNP proteolytic fragments and characterization of O-glycosylated sites were performed by online nano-liquid chromatography coupled to electrospray ionization-linear ion trap-Fourier transform mass spectrometry (nanoLC-ESI-LIT-FT-MS,) in an LTQ-Orbitrap XL hybrid spectrometer (Thermo Scientific) equipped for electron transfer dissociation for peptide sequence analysis by MS/MS with retention of glycan site-specific fragments.¹⁴² Samples were dissolved in methanol/water (1:1) containing 1% formic acid and introduced by direct infusion via a TriVersa NanoMate ESI-Chip interface (Advion BioSystems) at a flow rate of 100 nL/min and 1.4 kV spray voltage. Mass spectra were acquired in positive ion FT mode using parameters similar to previous studies,¹³⁹ except at a nominal resolving power of either 30,000 or 60,000. Electron transfer dissociation-MS/MS spectra were analyzed by comparison with theoretical c and z. fragment m/z values calculated for all positional combinations of one HexNAc residue distributed on the all potential S and T glycosylation sites in the sequence. Calculations were performed using the web-based Protein Prospector MS-Product software routine.

Furin and corin dosage

Plasma level of corin protein was measured by ELISA according to Dong et al.¹⁴⁰ A cell-based assay was used to examine corin-mediated pro-ANP processing, as described previously.^{143, 144} Briefly, pro-ANP was expressed recombinantly with a C-terminal V5 tag in HEK293 cells in serum-free conditioned medium, lyophilized and dissolved in sterile PBS. Plasma samples were combined with pro-ANP medium containing 1 mM EDTA, 20 mM CaCl₂, 50 µM soybean trypsin inhibitor, 0.1% Triton X100, and incubated for 5.5 h at 37°C. The pH of the reaction mixture was adjusted by 3 M

Tris-HCl, pH 8.00. Pro-ANP and its derivatives were analyzed by immunoprecipitation using a mouse monoclonal anti-V5 tag antibody (Invitrogen, Carlsbad, CA) coupled to protein A-Sepharose (Pierce, Rockford, IL). Immunoprecipitated proteins were solubilized in SDS-PAGE sample buffer and analyzed by Western blotting under reducing conditions with an anti-V5 tag rabbit polyclonal antibody (Immunology Consultants Laboratory Inc., Newberg, OR) followed by incubation with an alkaline phosphatase-conjugated goat anti-rabbit/or goat anti-mouse antibody, and detection by ECF substrate (Amersham Biosciences, Piscataway, NJ). On Western blots, recombinant human pro-ANP and ANP with the V5 tag appeared as bands of ~ 23 and ~ 11 kDa, respectively.

Plasma levels of furin protein were measured by ELISA (kit R&D DY1503). Furin activity was measured using the fluorescence plate reader Safire 2 (Tecan, Switzerland) and the universal proprotein convertase substrate, the fluorogenic peptide pyroglutamyl-Arg-Thr-Lys-Arg-AMC (Bachem, Switzerland) in 100 mM HEPES buffer, pH 7.00, containing 0.2% Triton X-100, 2 mM CaCl₂, 0.02% sodium azide, and 1 mg/mL BSA, as described previously.¹⁴⁵ The furin inhibitor nona-D-arginine (10 nM final concentration) was used to assess the specificity of the dosage.

Statistics

Data are expressed as the median [interquartile range] or number and percentage as appropriate. Groups were compared with independent sample t-test or Wilcoxon test as appropriate. The relationship of the four NPs with T71 proBNP glycosylation, Furin and corin concentration or activity was assessed using Spearman correlation coefficient. Statistical analyses were performed using R-statistical software (<http://www.r-project.org/>). A two-sided p value < 0.01 was considered statistically significant.

Results

Glycosylation of proBNP at T71 in HF patients

Glycosylation of the proBNP at T71 (referred as proBNP glycosylation) have been shown to prevent the cleavage of the proBNP into BNP and NT-proBNP.¹³⁹ We therefore quantified the level of glycosylation of the proBNP at this position in a cohort of AHF and non-AHF. While the overall glycosylation was not found different between the two groups (AHF: 20% [11, 27], non-AHF: 19.5% [13.5, 31.5], $p = 0.4827$), the distribution of the proBNP glycosylation level with regards to the plasma level of proBNP exhibited a different distribution in AHF and non-AHF patients (Figure 2A). In non-AHF control, the level of glycosylation of the proBNP at position T71 was found independent from the plasma level of proBNP ($\rho = -0.08$, $p = 0.58$, $n = 49$). In AHF patients, the level of proBNP glycosylation was positively correlated with the plasma level of proBNP ($\rho = 0.61$, $p < 0.01$, $n = 19$; Figure 2A) above a proBNP threshold of 2,000 pg/mL, while no correlation was observed for AHF patients below this threshold ($\rho = 0.014$, $p = 0.94$, $n = 30$). Of note, there was no difference in the level of proBNP glycosylation between AHF *de novo* ($n = 20$) and ADHF patients ($n = 29$, $p = 0.93$).

We next examined the relationship between proBNP glycosylation and the end product of proBNP processing, namely NT-proBNP and BNP. We observed a negative correlation between proBNP glycosylation and plasma levels of NT-proBNP in both AHF ($\rho = -0.62$, $p < 0.01$, $n = 49$) and non-AHF patients ($\rho = -0.62$, $p < 0.01$, $n = 50$; Figure 2B). In both conditions, the plasma levels of NT-proBNP increased as the level of the proBNP glycosylation level decreased. Furthermore, there was no significant difference between the slopes of the regression lines in AHF (slope = -0.22) and non-AHF patients (slope = -0.19, $p = 0.25$; Figure 2B). Next, we evaluated the impact of proBNP glycosylation on the rate of proBNP processing as estimated by the NT-proBNP/proBNP ratio (Figure 2C). We found that proBNP processing strongly correlated with proBNP glycosylation ($\rho = -0.998$, $p < 0.01$, $n = 99$; Figure 2C), regardless the clinical status of the patients. Next, we extended this analysis to the patients for which proBNP glycosylation data were not available (Figure 2D). We observed that the distribution of the proBNP processing rate in function of the proBNP was

comparable in both sets of patients (AHF with and without glycosylation data, Figure 2D). In contrast to what observed for the NT-proBNP, there was no correlation between proBNP glycosylation and the plasma levels of BNP (AHF: $\rho = -0.09$, $p = 0.53$, $n = 49$; non-AHF: $\rho = -0.36$, $p < 0.01$, $n = 50$, Figure S1A), or the BNP/proBNP ratio ($\rho = -0.51$, $p < 0.01$, $n = 99$; Figure S1B).

Plasma levels and activities of the furin and corin convertase

We next investigated the plasma levels and activity of the proBNP-converting enzyme, furin and corin. While there was no difference in furin concentration between the two classes (AHF: 18.5 pg/mL [15.69, 24.17]; non-AHF: 19 pg/mL [15.80, 25.89], $p = 0.70$; Figure 3A), there was a significant difference in activity (AHF: 3.83 pmole/mL/min [3.47, 4.34]) compared to non-AHF (2.8 pmole/mL/min [2.4, 3.1], $p < 0.01$; Figure 3B). Importantly, we observed that the activity of circulating furin was negatively correlated with the plasma levels proBNP glycosylation (AHF: $\rho = -0.62$, $p < 0.01$, $n = 49$; non-AHF: $\rho = -0.62$, $p < 0.01$, $n = 50$; Figure 3C), regardless the cardiac or non-cardiac origin of the dyspnea. Finally, a positive correlation was found between circulating furin activity and NT-proBNP ($\rho = 0.99$, $p < 0.01$, $n=99$, Figure 3D); both parameters being negatively correlated with the level of glycosylated proBNP in a similar fashion. Of note, furin activity also correlated with the plasma levels of proBNP ($\rho = -0.82$, $p < 0.01$, $n = 640$, Figure S2A) and BNP ($\rho = -0.86$, $p < 0.01$, $n = 640$, Figure S2B) although at less extend than NT-proBNP. However, there was no correlation between furin concentration and the level of ProBNP glycosylation (Figure S2C) or the plasma levels of the NP tested (Figure S2D-F). Of note, there was no difference in furin concentration and activity between AHF *de novo* ($n = 234$) and ADHF patients ($n = 232$, $p = 0.6$ and $p = 0.19$, respectively).

We also examined the circulating concentration (Figure S3) and activity (Figure S4) of the second proBNP convertase, corin. There was no difference in corin concentration between the AHF (456 pg/mL [357.5, 561]) and non-AHF (444 pg/mL [315, 544], $p = 0.34$) groups (Figure S3A). Likewise, there was no correlation between corin concentration and proBNP glycosylation (Figure S3B) of plasma levels of the NP tested (Figure S3C-E). In contrast, corin activity was moderately

higher in non-AHF (1.1% of proANP cleaved [0.7, 1.4]) than on AHF (1% of proANP cleaved [0.6, 1.3], $p = 0.03$, Figure S4A). However, there was no correlation between corin activity and proBNP glycosylation (Figure S4B) of plasma levels of the NP tested (Figure S4C-E). Of note, there was no difference in corin concentration and activity between AHF *de novo* ($n = 234$) and ADHF patients ($n = 232$, $p = 0.36$ and $p = 0.12$, respectively).

Discussion

Our study shows that proBNP glycosylation and furin activity are major determinants of proBNP processing into NT-pro-BNP and BNP in acute condition.

Increased level of any NPs is the hallmark of stretched myocardium in HF patients. Consequently, BNP and NT-proBNP are extensively used as diagnostic biomarker of AHF^{146, 147} and as prognostic biomarker of outcome.¹³⁷ The mechanisms underlying the elevated the plasma levels of BNP and/or NT-proBNP in AHF patients remain largely unknown and were mostly attributed to an increase in the *NPBP* gene transcription.^{127, 148} More recently, it has been shown that proBNP is mainly secreted as a glycoprotein *in vitro*.¹²⁸ In human, glycosylated forms of proBNP¹³⁸ and NT-proBNP¹⁴⁹ represent about 75% of the circulating levels of the two peptides in healthy subjects¹⁴⁹ and stable CHF patients,^{138, 149} regardless the NYHA grade (Figure 4, right panel). Here we show for the first time on a large cohort of AHF patients that in AHF patients, plasma levels of proBNP glycosylation is markedly reduced, mostly below 20%, while non-glycosylated proBNP becomes the majority of circulating proBNP. Furthermore, we found that NT-proBNP levels were strongly correlated to the level of proBNP glycosylation: the higher the NT-proBNP, the lower the level of proBNP glycosylation (Figure 2A). Likewise the rate of proBNP processing defined as the NT-pro-BNP/proBNP ratio was strongly related to the level of proBNP glycosylation (Figure 2B). Importantly, we found that NT-proBNP production and proBNP processing were even amplified by the increased activity of circulating furin in AHF patients (Figure 3B), as human circulating non-glycosylated proBNP has been shown to be susceptible to furin cleavage *in vitro*.¹³⁸ Altogether, our data suggest that the stimuli (*e.g.* myocardial stretch) that induce the expression of the *NPBP* gene may also trigger the decrease in

proBNP glycosylation and the increase in circulating furin activity (Figure 4, right panel). It is worth mentioning that the mechanisms involved in the decrease in proBNP glycosylation remain unknown. The reduced level of proBNP glycosylation may be due to the inability of the glycosylation machinery to face the increase in proBNP production and/or to an active process of deglycosylation. Incubation of plasma samples for 48h showed that the level of proBNP glycosylation remained unchanged (data not shown), suggesting a decrease in the activity of the glycosylation machinery. Altogether our data suggest that AHF promotes a series of events that would act synergistically to increase the production and the processing of the proBNP, hence the production of bioactive BNP (Figure 4, left panel).

Contrary to NT-proBNP, plasma levels of BNP were less related to proBNP glycosylation and processing. These differences observed between BNP and NT-proBNP may be explained by the differential cross-reactivity of the assays used with the proBNP¹⁵⁰ or by the differences in metabolism of these two peptides.¹⁵¹ Of note, plasma levels of BNP and proBNP were also correlated with furin activity, although at less extent than the NT-proBNP, but neither correlated with the level of proBNP glycosylation.

Similar analyses were performed in patients admitted with acute dyspnea related to non-cardiac cause. In those patients, NT-proBNP was also increased, although at lower extent than in AHF patients, rather in response to inflammation or infection than myocardial stretch.¹⁵²⁻¹⁵⁵ Nevertheless, in non-AHF patients, the level of proBNP glycosylation was also found low according to the same trend as in AHF patients, especially in non-AHF patients with NT-proBNP levels higher than 125 pg/mL. Importantly, the level NT-proBNP associated with low levels of proBNP glycosylation were about 1,000 times higher in AHF patients than in non-AHF patients (Figure 2B). Furthermore, furin activity was also increased in function of proBNP glycosylation, NT-proBNP production and proBNP processing, as observed in AHF patients although at lesser extent (Figures 3 B and C). These data suggest that, in acute condition, an increase in production of proBNP triggers the decrease in proBNP glycosylation and the increase in circulating furin activity, regardless the clinical status of the patients. These data therefore suggest that the mechanisms underlying proBNP processing is universal.

Limitations

Our study suffers several limitations. First, the number of patients in which the level of proBNP glycosylation has been performed relatively low compared to the size of the cohort. However, the mass-spectrometry assay used is very heavy and is difficult to run on large scale cohorts. Nevertheless, our data show that the patients that have been tested are representative of the whole cohort and that multiple other markers that were correlated in patients in which proBNP glycosylation has been assayed also correlated in the rest of the cohort. Secondly, we did not assess the level of NT-proBNP glycosylation in this study. It is known that commercial assays for NT-proBNP only detect a fraction (~20%) of the total NT-proBNP, due to the heavy glycosylation of the NT-proBNP. However, we chose to focus on commercially available assay, when possible, in order to be able to transfer the most rapidly our findings to clinical settings.

Clinical implications

Our study demonstrated that, in AHF, the level of the proBNP glycosylation is a good estimator of the amplitude of the initial myocardial stress that provoked the disease. However, proBNP glycosylation cannot be quantified easily. Nevertheless, we found that the NT-proBNP/proBNP ratio and NT-proBNP precisely reflected the level of proBNP glycosylation. As there is no assay commercially available for the quantification of proBNP, we therefore propose NT-proBNP as a surrogate biomarker to evaluate the amplitude of the stress to which the myocardium was initially subjected. It has been shown that BNP performs better than NT-proBNP as a diagnostic marker of AHF.¹³⁷ In our study however, BNP was not a good estimator of the proBNP glycosylation most likely for the following reasons: i) BNP assays are known to cross react with proBNP, more than NT-proBNP assays¹⁵⁰, ii) BNP half-life is much shorter than that of NT-proBNP¹⁵¹, and iii) BNP plasma levels are highly variable. Therefore, as NT-proBNP/proBNP ratio if not NT-proBNP reflect the amplitude of the initial myocardial stress and are less prone to variations, these NPs should be used to guide the treatment of AHF patients in the acute phase and to help establish the post-discharge medication.

Acknowledgments

We would like to thanks Béatrice Lemosquet at the Center for Biological Resources, Lariboisière Hospital and the members of the Inserm UMR-S 942 for critical readings of the manuscript. NV is supported by a post-doctoral fellowship from the European Commission's Seventh Framework programme under grant agreement N° 305507 (HOMAGE).

Disclosures

Alexandre Mebazaa speaker's honoraria from Alere, BRAHMS, Edwards, Orion, Bayer. No funding bodies had any role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Table 1: Clinical, demographic and biological features of studied global population and ProBNP T71 glycosylation population.

	Global population n=633	ProBNP T71 glycosylation population n= 99	p
Men n, (%)	349 (55)	61(61.6)	0.58
Age years, (SD)	73(12)	73(11)	0.93
<i>History of</i>			
Arterial hypertension n, (%)	404(63.8)	86(86.9)	0.07
Diabetes mellitus n, (%)	244(38.5)	73(73.7)	0.001
CAD n, (%)	330(52.1)	80(80.8)	0.015
<i>Biochemical markers mean, (SD)</i>			
Serum creatinine (μmol/l)	122(68)	111(79)	0.78
proBNP pg/ml	1436(1713)	1231(1881)	0.27
NT-proBNP pg/ml	5794(7847)	5262(7594)	0.52
BNP pg/ml	1034(1260)	844(1213)	0.15
MR-proANP pmol/l	726(1536)	553(907)	0.27
Corin pg/ml	443(203)	429(189)	0.5
Furin pg/ml	22(13)	23(11)	0.56
<i>Treatment at arrival n, (%)</i>			
ACE inhibitors or ARB	352(55.6)	82(82.8)	0.027
Beta blockers	277(43.8)	45(45.5)	0.92
Mineralocorticoid	75(11.8)	35(35.4)	0.0013
Cardiac glycoside	102(16)	32(31.3)	0.04
diuretics	385(60.8)	80(80.8)	0.11

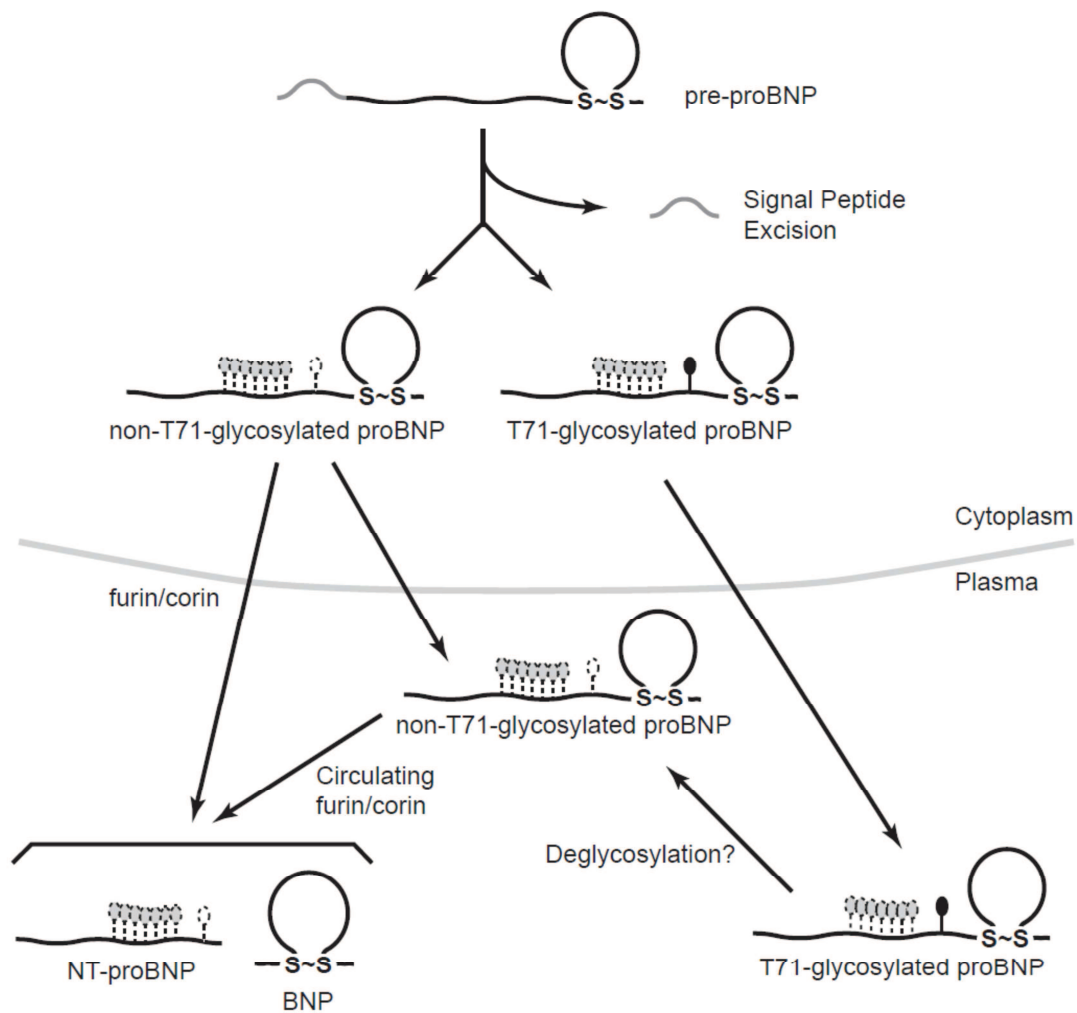


Figure 1

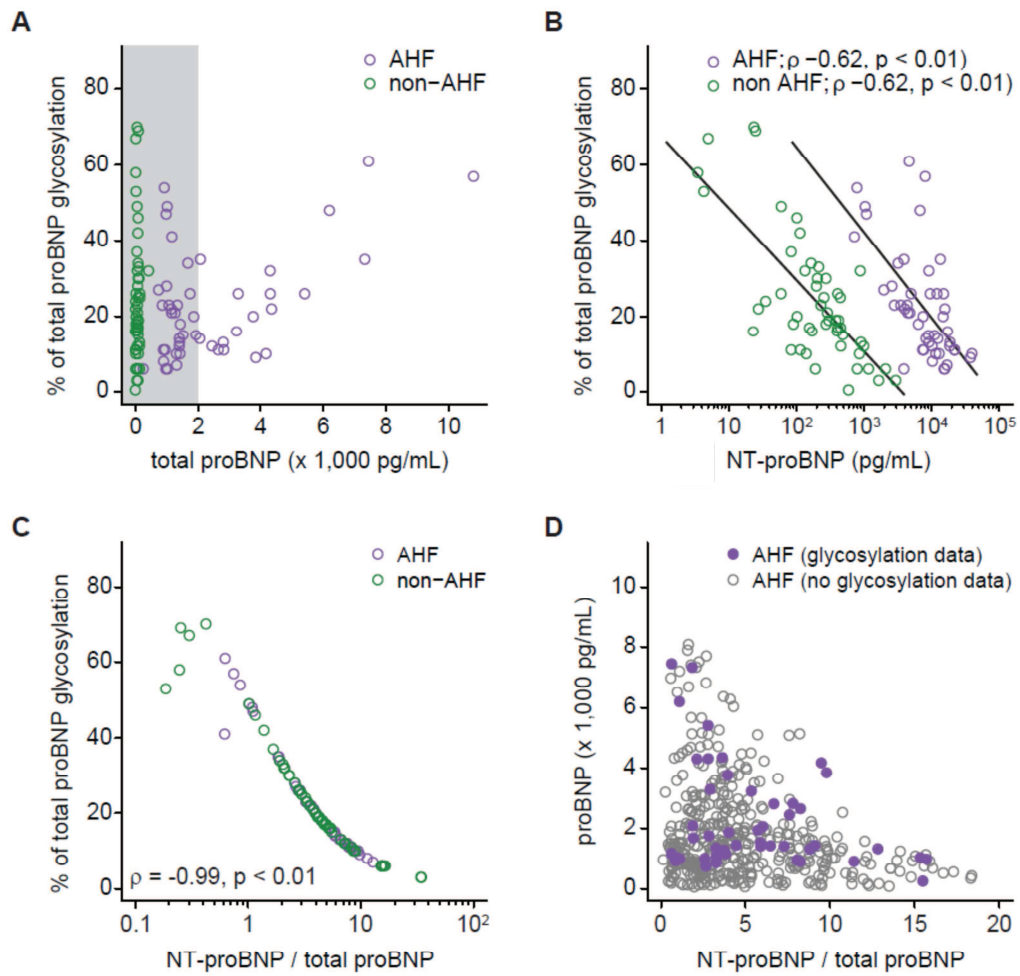


Figure 2

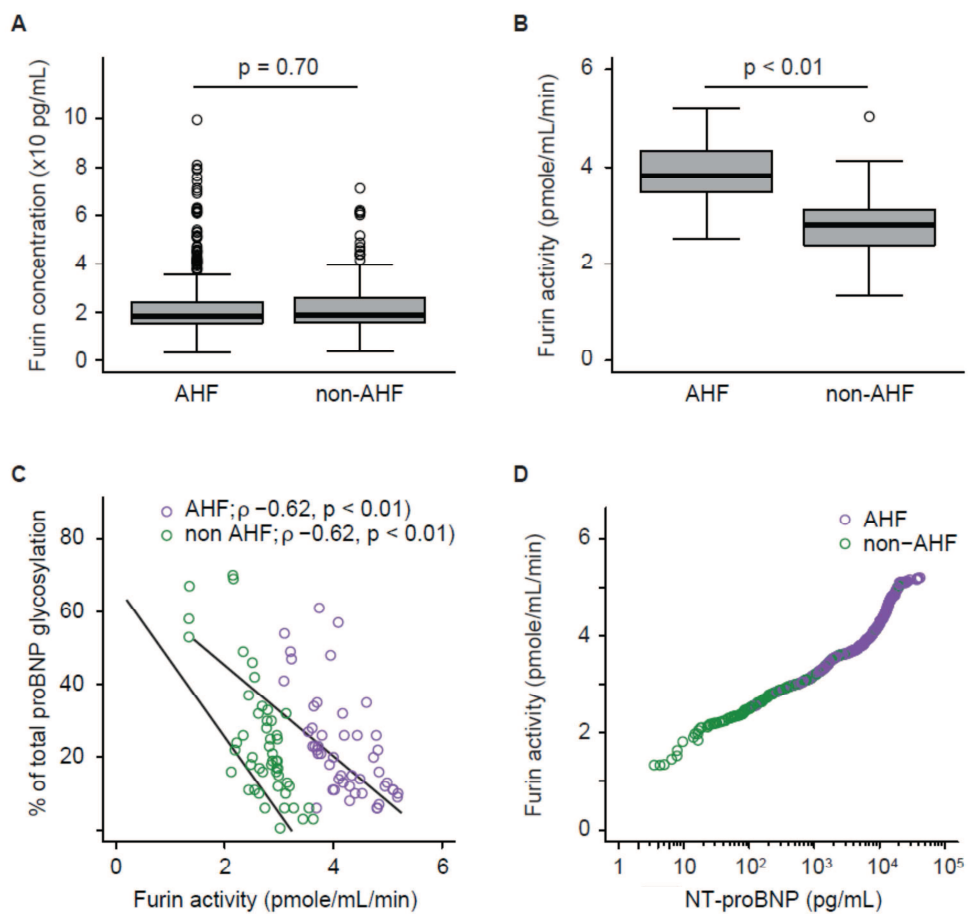


Figure 3

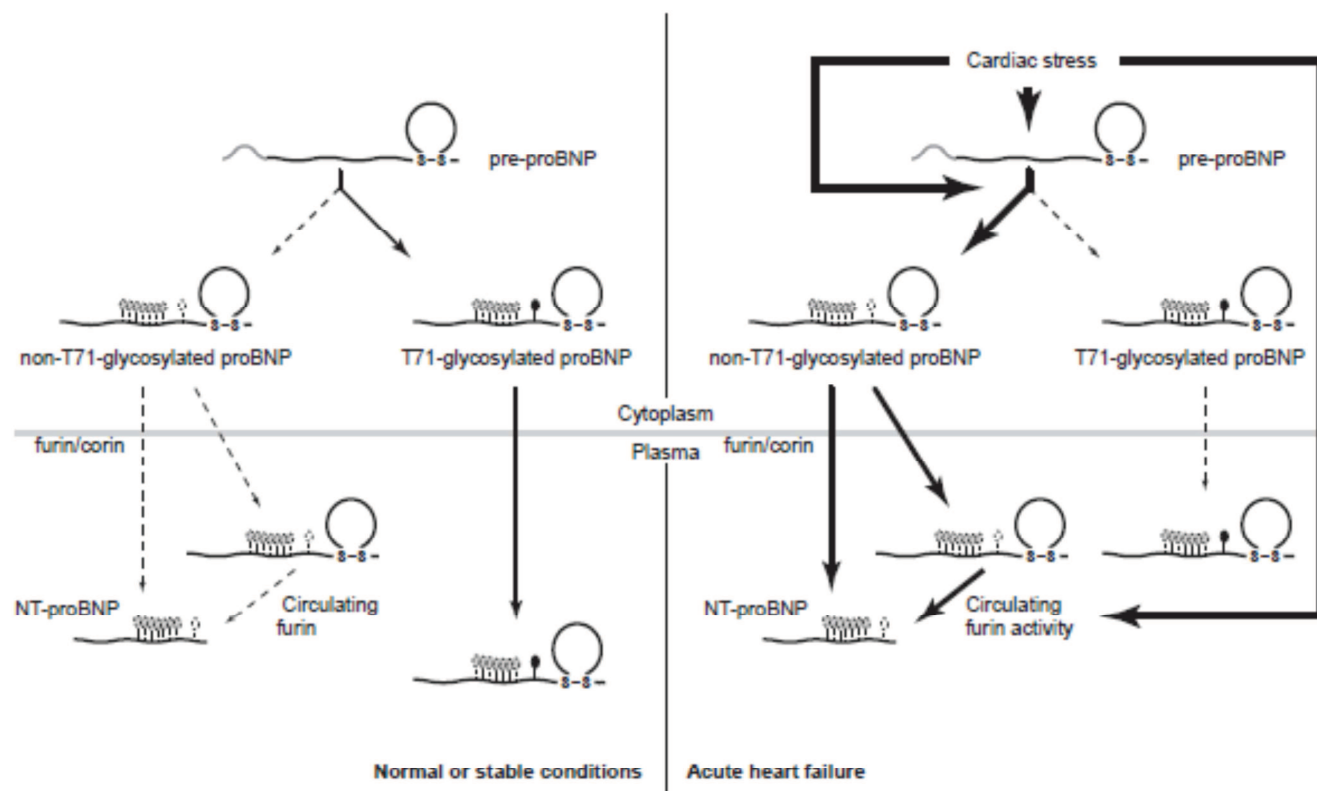


Figure 4

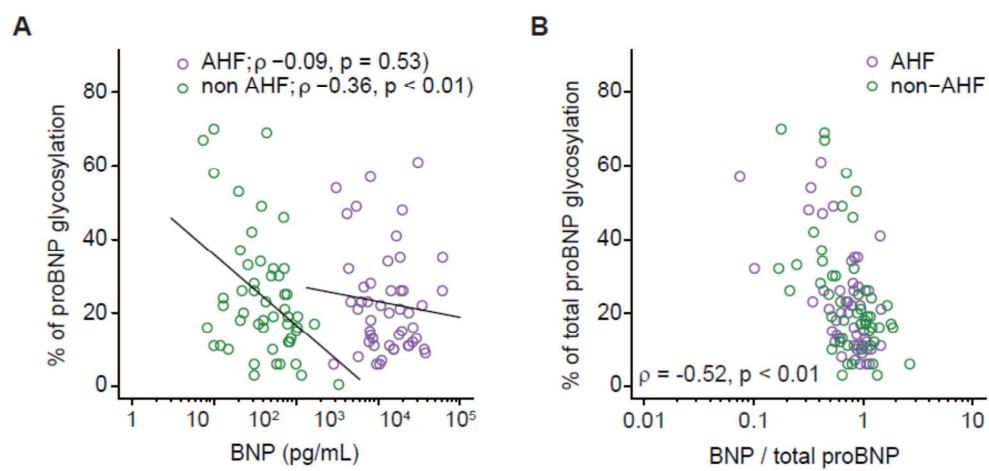


Figure S1

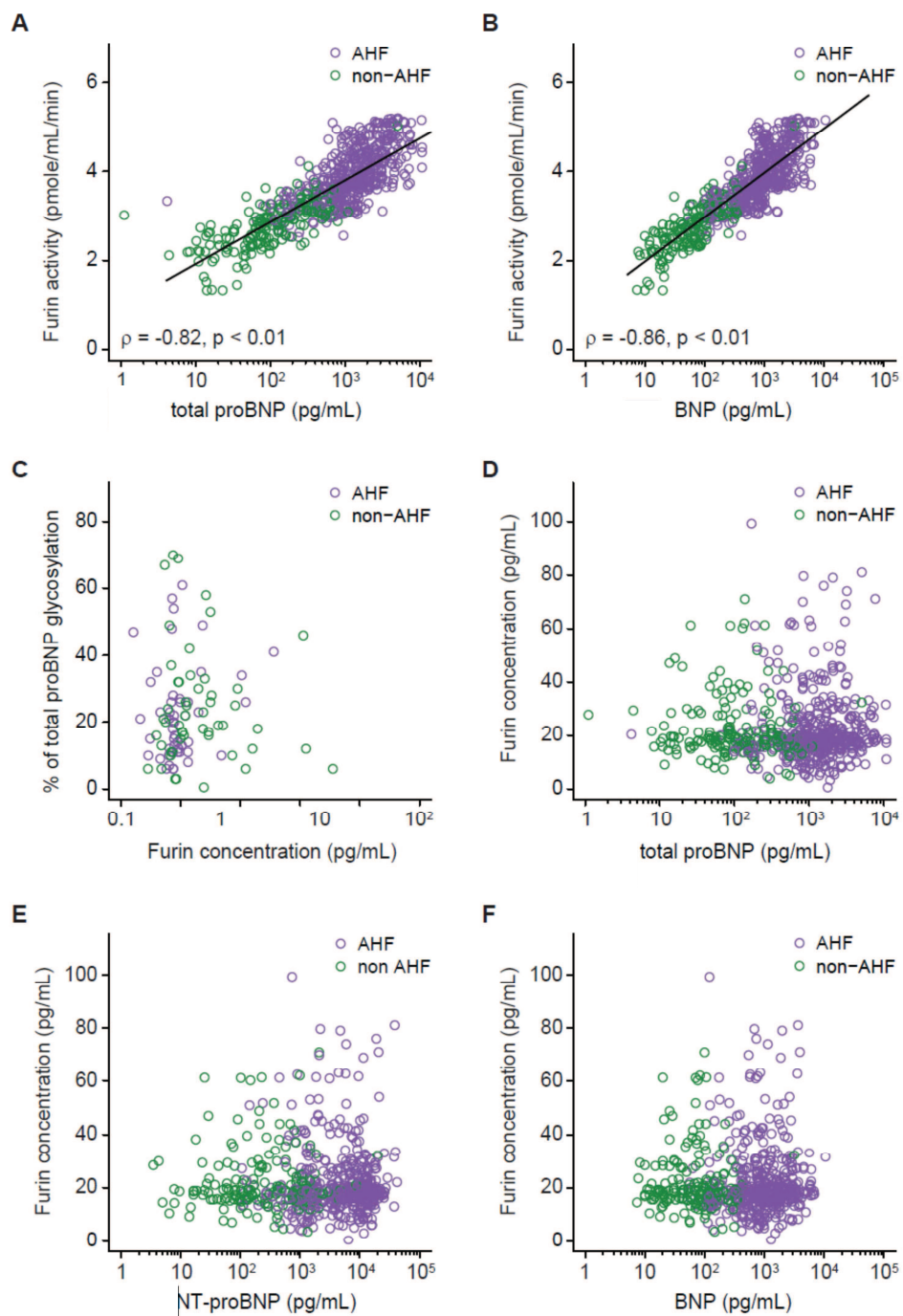


Figure S2

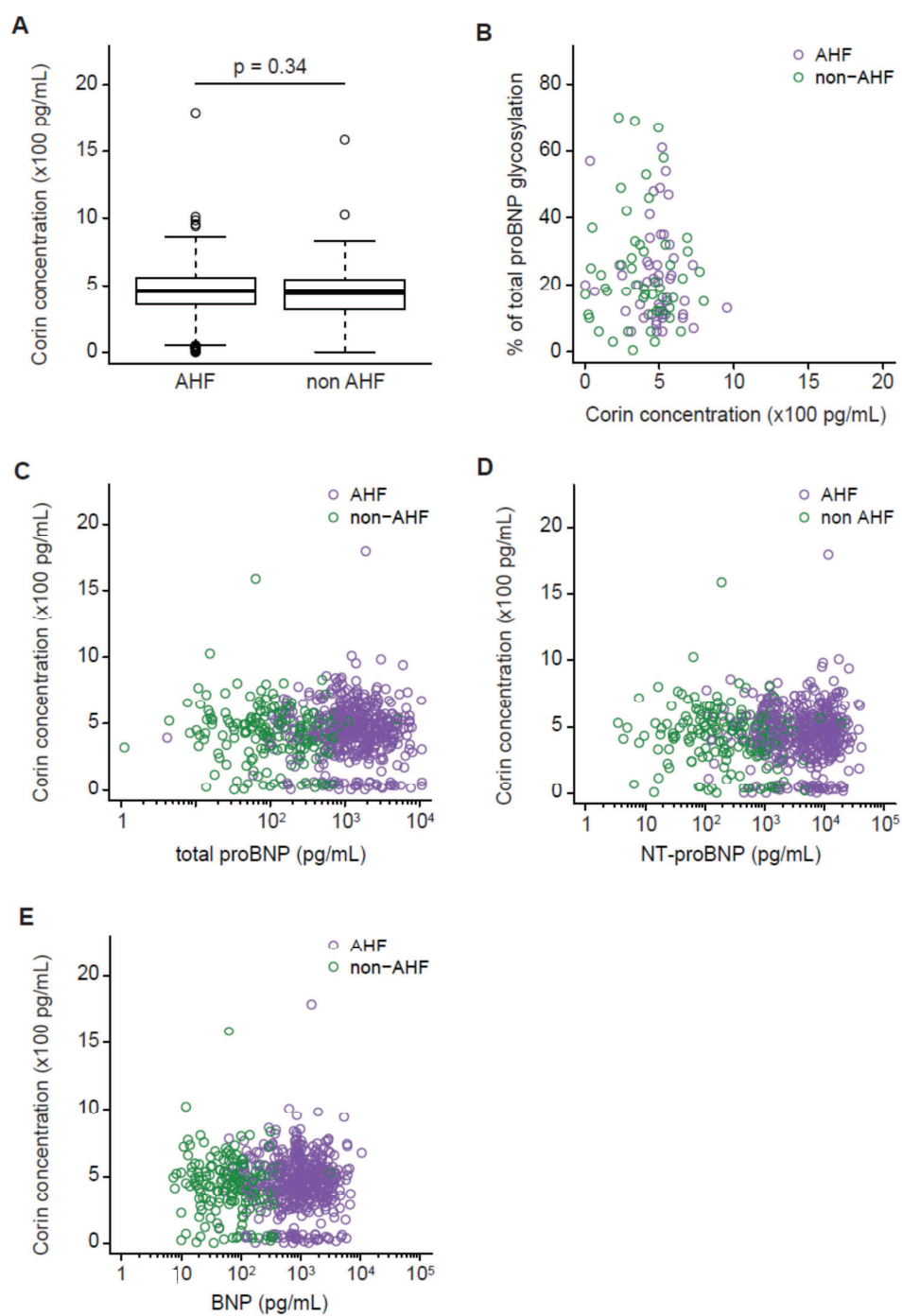


Figure S3

References

1. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A. Esc guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the european society of cardiology. Developed in collaboration with the heart failure association (hfa) of the esc. *European heart journal*. 2012;33:1787-1847
2. O'Donoghue M, Braunwald E. Natriuretic peptides in heart failure: Should therapy be guided by bnp levels? *Nature reviews. Cardiology*. 2010;7:13-20
3. Seronde MF, Gayat E, Logeart D, Lassus J, Laribi S, Boukef R, Sibellas F, Launay JM, Manivet P, Sadoune M, Nouria S, Solal AC, Mebazaa A. Comparison of the diagnostic and prognostic values of b-type and atrial-type natriuretic peptides in acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2013 May 14.
4. Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H, Suga S, Komatsu Y, Kishimoto I, Nishino K, Yoshimasa T, Nakao K. Rapid transcriptional activation and early mrna turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. Evidence for brain natriuretic peptide as an "emergency" cardiac hormone against ventricular overload. *The Journal of clinical investigation*. 1995;96:1280-1287
5. Semenov AG, Tamm NN, Seferian KR, Postnikov AB, Karpova NS, Serebryanaya DV, Koshkina EV, Krasnoselsky MI, Katrukha AG. Processing of pro-b-type natriuretic peptide: Furin and corin as candidate convertases. *Clinical chemistry*. 2010;56:1166-1176
6. Tonne JM, Campbell JM, Cataliotti A, Ohmine S, Thatava T, Sakuma T, Macheret F, Huntley BK, Burnett JC, Jr., Ikeda Y. Secretion of glycosylated pro-b-type natriuretic peptide from normal cardiomyocytes. *Clinical chemistry*. 2011;57:864-873

7. Schellenberger U, O'Rear J, Guzzetta A, Jue RA, Protter AA, Pollitt NS. The precursor to b-type natriuretic peptide is an o-linked glycoprotein. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2006;451:160-166
8. Semenov AG, Postnikov AB, Tamm NN, Seferian KR, Karpova NS, Bloshchitsyna MN, Koshkina EV, Krasnoselsky MI, Serebryanaya DV, Katrukha AG. Processing of pro-brain natriuretic peptide is suppressed by o-glycosylation in the region close to the cleavage site. *Clinical chemistry*. 2009;55:489-498
9. Clerico A, Recchia FA, Passino C, Emdin M. Cardiac endocrine function is an essential component of the homeostatic regulation network: Physiological and clinical implications. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. 2006;290:H17-29
10. Dong N, Chen S, Yang J, He L, Liu P, Zheng D, Li L, Zhou Y, Ruan C, Plow E, Wu Q. Plasma soluble corin in patients with heart failure. *Circulation. Heart failure*. 2010;3:207-211
11. Vidricaire G, Denault JB, Leduc R. Characterization of a secreted form of human furin endoprotease. *Biochemical and biophysical research communications*. 1993;195:1011-1018
12. Hawkrigde AM, Heublein DM, Bergen HR, 3rd, Cataliotti A, Burnett JC, Jr., Muddiman DC. Quantitative mass spectral evidence for the absence of circulating brain natriuretic peptide (bnp-32) in severe human heart failure. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005;102:17442-17447
13. Seferian KR, Tamm NN, Semenov AG, Mukharyamova KS, Tolstaya AA, Koshkina EV, Kara AN, Krasnoselsky MI, Apple FS, Esakova TV, Filatov VL, Katrukha AG. The brain natriuretic peptide (bnp) precursor is the major immunoreactive form of bnp in patients with heart failure. *Clinical chemistry*. 2007;53:866-873
14. Giuliani I, Rieunier F, Larue C, Delagneau JF, Granier C, Pau B, Ferriere M, Saussine M, Cristol JP, Dupuy AM, Merigeon E, Merle D, Villard S. Assay for measurement of intact b-type natriuretic peptide prohormone in blood. *Clinical chemistry*. 2006;52:1054-1061
15. Andrews GL, Shuford CM, Burnett JC, Jr., Hawkrigde AM, Muddiman DC. Coupling of a vented column with splitless nanorplc-esi-ms for the improved separation and detection of

- brain natriuretic peptide-32 and its proteolytic peptides. *Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*. 2009;877:948-954
16. Wu C, Wu F, Pan J, Morser J, Wu Q. Furin-mediated processing of pro-c-type natriuretic peptide. *The Journal of biological chemistry*. 2003;278:25847-25852
 17. Yan W, Wu F, Morser J, Wu Q. Corin, a transmembrane cardiac serine protease, acts as a pro-atrial natriuretic peptide-converting enzyme. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2000;97:8525-8529
 18. Becker GL, Sielaff F, Than ME, Lindberg I, Routhier S, Day R, Lu Y, Garten W, Steinmetzer T. Potent inhibitors of furin and furin-like proprotein convertases containing decarboxylated p1 arginine mimetics. *Journal of medicinal chemistry*. 2010;53:1067-1075
 19. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K. Esc guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the european society of cardiology. Developed in collaboration with the heart failure association of the esc (hfa) and endorsed by the european society of intensive care medicine (esicm). *European heart journal*. 2008;29:2388-2442
 20. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Konstam MA, Mancini DM, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW. 2009 focused update: Accf/aha guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: A report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines: Developed in collaboration with the international society for heart and lung transplantation. *Circulation*. 2009;119:1977-2016
 21. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y, Shirakami G, Jougasaki M, Obata K, Yasue H, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *The Journal of clinical investigation*. 1991;87:1402-1412

22. Nishikimi T, Ikeda M, Takeda Y, Ishimitsu T, Shibasaki I, Fukuda H, Kinoshita H, Nakagawa Y, Kuwahara K, Nakao K. The effect of glycosylation on plasma n-terminal proBNP-76 levels in patients with heart or renal failure. *Heart*. 2012;98:152-161
23. Luckenbill KN, Christenson RH, Jaffe AS, Mair J, Ordonez-Llanos J, Pagani F, Tate J, Wu AH, Ler R, Apple FS. Cross-reactivity of bnp, nt-proBNP, and proBNP in commercial bnp and nt-proBNP assays: Preliminary observations from the ifcc committee for standardization of markers of cardiac damage. *Clinical chemistry*. 2008;54:619-621
24. Pemberton CJ, Johnson ML, Yandle TG, Espiner EA. Deconvolution analysis of cardiac natriuretic peptides during acute volume overload. *Hypertension*. 2000;36:355-359
25. Christ-Crain M, Breidthardt T, Stolz D, Zobrist K, Bingisser R, Miedinger D, Leuppi J, Tamm M, Mueller B, Mueller C. Use of b-type natriuretic peptide in the risk stratification of community-acquired pneumonia. *Journal of internal medicine*. 2008;264:166-176
26. Jensen J, Ma LP, Fu ML, Svaninger D, Lundberg PA, Hammarsten O. Inflammation increases nt-proBNP and the nt-proBNP/bNP ratio. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2010;99:445-452
27. Pirracchio R, Deye N, Lukaszewicz AC, Mebazaa A, Cholley B, Mateo J, Megarbane B, Launay JM, Peynet J, Baud F, Payen D. Impaired plasma b-type natriuretic peptide clearance in human septic shock. *Critical care medicine*. 2008;36:2542-2546
28. Yetkin O, Hacievliyagil SS, Gunen H. Assessment of b-type natriuretic peptide in patients with pneumonia. *International journal of clinical practice*. 2008;62:488-491

Figure legends

Figure 1: Schematic representation of the production and processing of the proBNP with respect to glycosylation at Threonine 71 (T71). S~S: disulfide bonds; black circle: glycosylation at T71; white circle: absence of glycosylation at T71; grey circle: other glycosylation sites than T71.

Figure 2: Distribution of proBNP (A) and NT-proBNP (B) plasma concentrations according to the level of proBNP glycosylation expressed as the % of glycosylated proBNP/total proBNP. C) Distribution of the NT-proBNP/proBNP ratio as an estimator of proBNP processing according to the

level of proBNP glycosylation. D) Distribution of the proBNP/proBNP ratio according to the plasma level of total proBNP. NT-proBNP and NT-proBNP/proBNP values are represented on a logarithmic scale. Shown as open purple and green circles are AHF and non-AHF patients, respectively (A-C). In D, shown as full purple and open green circles are AHF with and without proBNP glycosylation data available, respectively.

Figure 3: Comparison of circulating furin concentration (A) and activity (B) in AHF and non-AHF patients. C) Distribution of circulating furin activity according to the level of proBNP glycosylation. D) Distribution of circulating furin activity according to the level of NT-proBNP glycosylation. NT-proBNP values are represented on a logarithmic scale (D). Shown as open purple and green circles are AHF and non-AHF patients, respectively.

Figure 4: Schematic representation of the production and processing of the proBNP in normal or stable (right panel) or upon acute (left panel) conditions. S~S: disulfide bonds; black circle: glycosylation at T71; white circle: absence of glycosylation at T71; grey circle: other glycosylation sites than T71.

Figure S1: A) Distribution of BNP plasma concentrations according to the level of proBNP glycosylation. B) Distribution of the BNP/proBNP ratio as an estimator of proBNP processing according to the level of proBNP glycosylation. proBNP and proBNP/proBNP values are represented on a logarithmic scale. Shown as open purple and green circles are AHF and non-AHF patients, respectively.

Figure S2: Distribution of total proBNP (A) and BNP (B) according to the level of proBNP glycosylation. C) Distribution of furin concentration according to the level of proBNP glycosylation. Distribution of total proBNP (D), NT-proBNP (E), and BNP (F) plasma levels according to circulating furin concentration. All the NPs values are represented on a logarithmic scale. Shown as open purple and green circles are AHF and non-AHF patients, respectively.

Figure S3: A) Comparison of circulating corin concentration in AHF and non-AHF patients. B) Distribution of corin concentration according to the level of proBNP glycosylation. Distribution of total proBNP (D), NT-proBNP (E), and BNP (F) plasma levels according to circulating corin

concentration. All the NPs values are represented on a logarithmic scale. Shown as open purple and green circles are AHF and non-AHF patients, respectively.

Figure S4: A) Comparison of circulating corin activity in AHF and non-AHF patients. B) Distribution of corin activity according to the level of proBNP glycosylation. Distribution of total proBNP (D), NT-proBNP (E), and BNP (F) plasma levels according to circulating corin activity. All the NPs values are represented on a logarithmic scale. Shown as open purple and green circles are AHF and non-AHF patients, respectively.

IV. La recherche de nouveaux biomarqueurs

A. Valeur pronostique des microRNAs dans l'ICA

Circulating MicroRNAs and Outcome in Patients with Acute Heart

Failure. Marie-France Seronde, MD; Mélanie Vausort, MSc; Etienne Gayat, MD-PhD; Nicolas Vodovar, MD; Malha Sadoune, MD; Jane-Lise Samuel, MD; Thomas Thum, MD-PhD; Alain Cohen Solal, MD-PhD; Daniel R. Wagner, MD-PhD; Alexandre Mebazaa, MD-PhD; Yvan Devaux, PhD; for the GREAT network.

Différents peptides notamment les peptides natriurétiques se sont avérés être de très bons marqueurs diagnostiques dans l'IC. La découverte des microARNs il y a quelques années et la possibilité de les doser dans le plasma on fait penser qu'ils pouvaient devenir à leur tour de bons biomarqueurs^{156,157,158}. En cardiologie, les premières études ont été réalisées chez les patients hospitalisés pour un syndrome coronarien aigu^{159, 160}, il a été montré que certains miRNAs avaient une bonne valeur pronostique dans cette population^{157, 161, 162}. Dans l'IC, ce n'est que plus récemment que plusieurs auteurs ont publié leurs résultats concernant l'apport de certains microRNAs dans le diagnostic de l'IC.

Tijssen et ces collaborateurs ont identifié 6 microARNs chez des patients IC, parmi eux le miR-423-5p était fortement associé au diagnostic d'ICA¹⁰⁶. Ces résultats ont été confirmés par Goren qui a montré que la concentration de 4 microARNs (miR-423-5p/-320a/-22/92b) était augmentée chez des patients porteurs d'une ICC stable et qu'ils étaient corrélés aux concentrations de peptides natriurétiques et à la dilatation ventriculaire G¹⁰⁷. L'auteur suggérait que ces miRs pourraient avoir un intérêt pronostique dans l'ICC. Cependant la concentration plasmatique de miRNA 423-5P n'était pas modifiée chez des patients avec un VD systémique et une altération de la fonction systolique¹⁶³. Fukushima et collaborateurs ont montré que les concentrations plasmatiques de miR-126 étaient négativement corrélées avec la sévérité de l'IC¹⁶⁴. Plus récemment Voguel et collaborateurs ont identifié 8 miRNAs associés à la dysfonction VG, chez des patients avec une cardiopathie non ischémique et dysfonction systolique¹⁶⁵. Nous avons trouvé dans une population de patient en ICA, une augmentation du taux circulant de miR499¹⁰⁴.

Ainsi notre étude avait pour objectifs d'évaluer les performances diagnostiques et pronostiques de 5 microARNs, miR-1/-21/-23/-126/-423-5p dans une cohorte de patients admis pour dyspnée aiguë. Nous avons choisi ces miRs en raison de leurs associations connues avec l'hypertrophie ventriculaire pour les miR-1/-23, l'angiogénèse pour miR-23/-126, l'apoptose pour miR-21/-23 et la fibrose myocardique pour miR-21. Nous avons aussi sélectionné le miR-423-5p qui est surexprimé dans l'IC et dont les concentrations plasmatiques sont associées avec le diagnostic clinique de l'ICC stable et l'ICA.

Méthode :

Population : La population à l'étude était constituée de 294 patients admis aux urgences ou aux soins intensifs de cardiologie pour dyspnée aiguë, 236 en ICA et 58 patients avec dyspnée non cardiaque. Le diagnostic d'IC était établi selon les critères de l'ESC par des experts en insuffisance cardiaque avec l'aide des résultats de l'examen clinique, des examens complémentaires et en particulier du dosage des peptides natriurétiques. Les dosages ont aussi été réalisés chez 44 patients ICC stables. Le suivi était téléphonique à un an.

Dosages biologiques : Le BNP était dosé dans les 4 heures après l'admission, par le système Abbott Architect system. Les prélèvements sanguins ont été réalisés dans les 4 heures suivant l'admission sur tube EDTA. Ils ont ensuite été centrifugés, aliquotés et congelés à -80°C. Les microARNs ont été dosés par PCR quantitative. Les dosages ont été réalisés à l'admission chez tous les patients, et à 5 jours chez 64 patients.

Résultats :

Taux de miRNAs à l'admission :

Les taux de ces 5 miRNAs ont été comparés entre les patients en ICA, les sujets avec dyspnée non cardiaque et ceux avec une ICC. Le taux de miR-1 était plus bas chez les patients en ICA et chronique que ceux avec dyspnée non cardiaque ($p=0.0016$). Les taux de miR-126 et miR-423-5p étaient plus bas chez les patients hospitalisés en aigue (IC ou non) que chez les ICC (pour les 2 $p<0.001$). Les taux de miR-21 et miR-23 étaient équivalents dans les 3 groupes de patients. La valeur diagnostique des 5 miRNAs était faible par rapport à celle du BNP, aire sous la courbe en dessous de 0.70 pour les 5 miRNAs et 0.97 pour le BNP.

La cinétique des miRNAs a été déterminée par la variation de taux des 5 miRNAs à 5 jours par rapport aux taux initiaux. Pour la population des patients en ICA, il n'y avait pas de variation des taux de miRNAs par contre, chez les sujets hospitalisés pour dyspnée non cardiaque, les taux de miR-23, miR-126 et miR-423-5p diminuaient pendant cette période.

Taux de miRNAs chez les patients en ICA et suivi à 1 an :

Cent soixante seize patients sur 236 en ICA (75%) ont été réhospitalisés dans l'année suivant l'admission initiale principalement en rapport avec une pathologie cardio-vasculaire. Quarante et un patients sont décédés sur 236, soit 17% de décès à un an. Les critères cliniques évalués dans cette étude n'étaient pas associés aux réhospitalisations. Les taux plasmatiques de miR-21, miR-126 et miR-423-5p à l'admission étaient plus bas chez les sujets réhospitalisés dans l'année que chez les autres. Par contre les taux de miRNAs étaient similaires chez les patients vivants par rapport à ceux décédés dans l'année.

Parmi les critères biologiques, incluant les 5 miRNAs, le risque relatif de réhospitalisations ajusté sur les données habituelles, était significatif uniquement pour le miR-423-5p (0.7 (0.53-0.93), $p=0.01$). La fraction d'éjection VG était aussi associée au risque de réhospitalisations (OR à 2.25 (1.16-4.34)). Le taux de miRNAs à l'admission n'était pas associé à la mortalité des patients en ICA dans l'année suivant l'hospitalisation initiale.

Discussion :

Dans cette étude, le taux de 5 miRNAs circulants a été mesuré chez des patients hospitalisés pour dyspnée aigue. A notre connaissance, il s'agit de la plus importante cohorte de patients hospitalisés pour dyspnée aigue, chez qui le taux de miRNAs a été mesuré. D'autre part, c'est la première fois qu'a été évaluée la variation dans le temps du taux de ces miRNAs et l'association de ces miRNAs avec le devenir à un an. Les deux nouveautés sont : premièrement, qu'un taux bas de miR-423-5p est associé aux réhospitalisations à un an, et deuxièmement, que les 5 miRNAs étudiés ont une faible valeur diagnostique pour l'ICA.

Ces 5 miRNAs étudiés dans cette étude ont été choisis pour leur rôle dans la physiopathologie de l'IC. Certains d'entre eux ont été associés au diagnostic d'ICC mais, dans notre étude, aucun d'entre eux n'avait de valeur diagnostique significative dans l'ICA. Dans les études de Tijssen et Goren, le miR-423-5p permettait de distinguer les patients IC des sujets sains^{107, 166}. Dans notre étude, le miR-423-5p avait une valeur diagnostique assez faible avec une aire sous la courbe à 0.61, même si son taux était plus faible chez l'ICA que chez l'ICC. Ce résultat peut s'expliquer par le fait que dans les études de Goren et Tijssen, les taux de miRNAs des ICC étaient comparés à ceux de sujets sains et non de patients dyspnéiques comme dans notre étude. En concordance avec nos résultats, Ellis¹⁰⁸ et ses collègues ont montré que le miR-423-5p n'était pas associé de façon significative avec le diagnostic d'IC (Aire sous la courbe à 0.577). Par contre dans cette étude, miR-423-5p augmentait la valeur diagnostique du NT-proBNP. Cet effet adjuvant bien qu'assez modeste était statistiquement significatif (+ 3.2%, $p=0.03$). Dans notre étude, miR-423-5p n'apportait pas de valeur additive par rapport au BNP. Dans l'étude de Vogel¹⁶⁵, miR-423-5p n'était pas dysrégulé dans le plasma de patient IC avec dysfonction systolique. La valeur diagnostique du miR-423-5p reste donc incertaine et ce résultat mérite la réalisation d'études complémentaires dans des cohortes indépendantes. Dans l'étude d'Ellis et la notre, les taux de miR-423-5p sont bas alors qu'ils sont plus élevés dans d'autres études. Ceci peut s'expliquer par la différence de phénotype de la maladie mais aussi par une régulation du miR-423-5p par le cœur mais aussi par d'autres organes. MiR-423-5p refléterait non seulement l'état cardiaque mais aussi l'état d'autres organes.

Malgré l'amélioration du taux de survie dans l'IC ces 30 dernières années, le taux de réhospitalisations à 30 jours est évalué à plus de 20% et ce risque ne s'est pas amélioré ces dernières années. Jusqu'à récemment, la mortalité et les réhospitalisations étaient des paramètres très liés dans l'IC, d'ailleurs la plus part des études le critère d'évaluation était un critère combiné, associant mortalité et réhospitalisations pour IC. Cependant, cette relation entre mortalité et réhospitalisation a été remise en question par une étude très récente qui a montré que le taux de mortalité et le taux de réhospitalisations, étaient faiblement associés avec même une relation négative chez des patients avec IC¹⁶⁷. Notre étude est cohérente avec la notion que les réhospitalisations et le décès après un épisode d'ICA sont des paramètres indépendants, avec mécanismes physiopathologiques différents. Les hospitalisations semblent liées à l'élévation de la pression veineuse centrale conduisant à la congestion et non au décès¹⁶⁸. Plusieurs biomarqueurs plasmatiques incluant les peptides natriurétiques, les facteurs de stress (glycémie et MR-proadrénomedulline), les facteurs inflammatoires (ST2, CRP) ont montré qu'ils prédisaient la mortalité qu'ils soient utilisés seuls, combinés ou ajoutés au model clinique. Dans notre étude, nous avons montré qu'un taux bas de miR-423-5p était capable d'identifier les ICA à haut risque de réhospitalisations. Une identification précoce de ces patients est intéressante car elle permettrait de mieux organiser la sortie à domicile, et la prise en charge en éducation thérapeutique.

En résumé, bien que le taux de miRNAs soit régulé chez les patients ICA, leur valeur diagnostique est faible. Notre étude montre que le taux de miR-423-5p à l'admission est un marqueur de réhospitalisations. Ces résultats doivent être confirmés par d'autres études.

Article soumis.

Circulating MicroRNAs and Outcome in Patients with Acute Heart Failure

By Seronde et al

Short title: miRNAs and acute heart failure

Marie-France Seronde^{1,2}, MD; Mélanie Vausort³, MSc; Etienne Gayat^{2,4}, MD-PhD;
Nicolas Vodovar², MD; Malha Sadoune², MD; Jane-Lise Samuel², MD; Thomas Thum⁵,
MD-PhD; Alain Cohen Solal^{2,6}, MD-PhD; Daniel R. Wagner², MD-PhD; Alexandre
Mebazaa², MD-PhD; Yvan Devaux³, PhD; for the GREAT network.

¹ Department of Cardiology, EA3920, University Hospital, Besançon, France; ²UMRS
942 Inserm ; University Paris Diderot, France; ³Laboratory of Cardiovascular Research,
Centre de Recherche Public de la Santé, Luxembourg; ⁴Department of Anesthesiology
and Critical Care Saint Louis - Lariboisière Hospitals, Paris, France; ⁵Institute of
Molecular and Translational Therapeutic Strategies (IMTTS), Hannover, Germany;
⁶Department of Cardiology, Lariboisière Hospitals, Paris, France.

Corresponding author: Yvan Devaux

Laboratory of Cardiovascular Research - Centre de Recherche Public de la Santé ; 84 rue
Val Fleuri L-1526 Luxembourg

Tel +352 26970300 ; Fax +352 26970396 ; Email : yvan.devaux@crp-sante.lu

Total word count : 4297 ; Journal subject codes: [11], [33]

ABSTRACT

Background The biomarker value of circulating microRNAs (miRNAs) in patients with acute heart failure (AHF) is debated. We addressed the diagnostic and prognostic performance of five miRNAs in AHF patients.

Methods and Results 294 patients with acute dyspnea (236 AHF and 58 non-AHF) and 44 with stable chronic heart failure (CHF) were included in this study. Circulating levels of miR-1/-21/-23/-126/-423-5p were assessed by quantitative PCR in plasma samples obtained at admission and after 5 days. At admission, levels of miR-21 and miR-23 were comparable among AHF, non-AHF and CHF patients. Levels of miR-1 were lower in AHF and stable CHF patients compared to non-AHF patients ($p=0.0016$). Levels of miR-126 and miR-423-5p were lower in AHF and in non-AHF patients compared to stable CHF patients (both $p<0.001$). All miRNAs had a poor diagnostic value for AHF. During the 5 days post admission, miRNA levels were stable in AHF patients. In non-AHF patients, levels of miR-23, miR-126 and miR-423-5p decreased over the same period. Interestingly, admission levels of miR-423-5p were lower in patients who were re-admitted to the hospital, mostly for cardiovascular disease, in the year following the index hospitalization compared to patients who were not ($p=0.0001$). Adjusted odds ratios [95% confidence interval] for one-year readmission was 0.70 [0.53-0.93] for miR-423-5p ($p=0.01$). Admission levels of the five miRNAs were not associated with one-year mortality.

Conclusions In AHF patients, low circulating levels of miR-423-5p at presentation are associated with hospital readmission. This study supports the value of miR-423-5p as prognostic biomarker of AHF.

Keywords: acute heart failure; diagnosis; prognosis; biomarkers; microRNAs.

Various circulating peptides, including natriuretic peptides, have been shown to be of interest to improve the diagnosis and guidance of short and long term therapy in acute heart failure (AHF) patients. More recently, the 22 nucleotide-long non coding microRNAs (miRNAs) that are known to modulate gene expression have gained attention as potential biomarkers ¹.

Since the discovery of miRNA presence in the bloodstream ^{2,3}, the potential of miRNAs to aid in disease management has been an active field of investigation. Their ability to diagnose patients with cardiovascular disease has been thoroughly addressed in small scale studies (reviewed in ⁴). Subsequently, the diagnostic performance of circulating miRNAs was assessed in larger cohorts of patients with acute coronary syndrome ⁵ and acute myocardial infarction ⁶. In addition, some miRNAs were found to be prognostically valuable ^{5,7-9}.

So far, the investigation of the biomarker value of circulating miRNAs has received less attention in the critically ill. Tijssen et al. identified a set of 6 miRNAs in HF patients among which miR-423-5p was strongly associated with AHF ¹⁰. These results were confirmed by Goren et al. who showed that circulating levels of 4 miRNAs (miR-423-5p/-320a/-22/-92b) were up-regulated in patients with stable chronic HF (CHF) and correlated with natriuretic peptide levels and with left ventricular dilatation, suggesting that they may be of a prognostic utility in this setting ¹¹. However, plasma levels of miR-423-5p were not regulated in patients with a systemic right ventricle and reduced ejection fraction ¹². Fukushima et al. observed that circulating levels of miR-126 were negatively correlated with disease severity in patients with HF ¹³. Recently, Vogel et al. identified a panel of 8 miRNAs associated with left ventricular dysfunction in patients with non-

ischaemic systolic HF¹⁴. We found in AHF patients an elevation of circulating levels of cardiac-enriched miR-499¹⁵. It is worth mentioning that the results of these studies are limited by relatively small population size (< 40 cases).^{10, 11, 13, 15, 16}

In the present study, we assessed the diagnostic and prognostic performance of 5 miRNAs (miR-1/-21/-23/-126/-423-5p) in a cohort of HF patients. . We selected these miRNAs because of their known association with cardiac hypertrophy (miR-1/-23), angiogenesis (miR-23/-126), apoptosis (miR-21/-23), and fibrosis (miR-21)¹⁷. We also selected miR-423-5p which is up-regulated in failing hearts¹⁸ and which circulating levels are associated with the clinical diagnosis of stable CHF or AHF^{10, 11}.

METHODS

Study cohort

The studied population consisted of 294 patients admitted to the emergency department (ED) or the cardiac intensive care unit (CCU) with the diagnosis of acute dyspnea, either related to AHF (n=236) or to non-AHF (n=58) according to ESC guidelines¹⁹, during the entire study period (from February 2008 to June 2011). The diagnosis of AHF or non-AHF was performed by 2 senior physicians, experts in HF, using all clinical and biological parameters including plasma brain natriuretic peptide (BNP) level. BNP was measured within 4 h after admission in emergency department, on an Abbott Architect system (Abbott laboratories, Abbott Park, IL, USA). According to the study protocol, blood sampling was performed in EDTA tubes within four hours after ED or CCU admission and plasma was immediately stored at - 80°C. Blood sampling was also

performed and plasma stored in a subgroup of 64 patients, 5 days after admission for dyspnea. Demographic and biological parameters at admission along with hospital readmission and mortality data at one year of follow-up were recorded in AHF patients. In addition, plasma was also withdrawn from 44 chronic HF patients in stable condition (stable CHF) during an outpatient visit. The present study was performed in accordance with the ethical guidelines of the declaration of Helsinki and all patients provided written consent. The study was registered in clinical trials.gov under the identifier NCT01374880.

Measurement of circulating miRNAs by quantitative PCR

Total RNA was extracted from plasma samples using the mirVana PARIS kit (Ambion, Applied Biosystem, Lennik, Belgium) without enrichment for small RNAs. Spiked-in synthetic *C. elegans* miRNA controls (Qiagen, Venlo, The Netherlands) were added to plasma samples for correction of extraction efficiency. After DNase treatment, RNAs were reverse transcribed with the miScript reverse transcription kit (Qiagen). cDNA was diluted 10-fold before quantitative PCR with the miScript SYBR Green PCR kit (Qiagen). MicroRNA-specific miScript primer sets were obtained from Qiagen. Expression values were normalized using the mean Ct of the spiked-in controls and calculated with the formula: $2^{\text{exp}(\text{mean Ct spiked-in controls} - \text{Ct target miRNA})}$. Additional technical details have previously been published⁶.

Statistical analysis

Continuous variables were expressed as median (interquartile range) and categorical variables as count (percentage). For all analyses, circulating levels of miRNAs were log-transformed. Levels of miRNAs were compared among several group of patients, namely AHF with or without history of CHF (respectively named acute decompensated HF - ADHF - or *de novo* AHF), acute dyspnea from non-cardiac origin (non-AHF) and stable CHF using first the Kruskal-Wallis test and then the pairwise Wilcoxon test using an adjusted p value according to the Holm method²⁰.

The ability of miRNAs to discriminate dyspnea of cardiac from non-cardiac origin was studied using receiver operating characteristic (ROC) curve and the area under the ROC curve (AUC).^{21, 22} Association of circulating levels of miRNAs with one-year outcome was assessed using the chi square test. To take into account a potential confounding effect of prognostic covariates, adjusted analyses were performed using logistic regression.

Statistical analyses were performed using R statistical software (<http://www.r-project.org/>). A 2-sided p value < 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Patient characteristics

A total of 294 patients admitted to the ED or CCU for acute dyspnea were included in this study (Figure 1): 236 were diagnosed with AHF, and 58 with dyspnea of non-cardiac origin. In addition, 44 patients diagnosed with chronic stable heart failure (stable HF) were included. Half of the AHF patients had history of CHF (also named acute decompensated HF: ADHF, n=123) and the other 113 patients suffered from *de novo* AHF. Table 1 shows that AHF patients had a high prevalence of history of cardiovascular disease and their median BNP plasma level on admission was 10-fold greater than in non-AHF patients.

Baseline levels of circulating miRNAs

The plasma levels at admission of five miRNAs known to regulate multiple pathways activated in the failing heart were compared among AHF, non-AHF and stable CHF groups (Figure 2). Circulating levels of miR-1 were low in AHF or stable CHF compared to non-AHF ($p=0.0016$). Levels of miR-126 and miR-423-5p were both lower in AHF and non-AHF on admission compared to stable CHF patients (both $p<0.001$). Levels of miR-21 and miR-23 were similar among the three patient groups. Levels of the 5 miRNAs studied were comparable between *de novo* AHF and ADHF (data not shown). Furthermore, admission levels of all 5 miRNAs displayed poor diagnostic performance for AHF (AUCs below 0.70) compared to BNP (AUC=0.97) (Supplementary Figure 1).

Five-day evolution of circulating miRNAs in patients with acute dyspnea

RESULTS

Patient characteristics

A total of 294 patients admitted to the ED or CCU for acute dyspnea were included in this study (Figure 1): 236 were diagnosed with AHF, and 58 with dyspnea of non-cardiac origin. In addition, 44 patients diagnosed with chronic stable heart failure (stable HF) were included. Half of the AHF patients had history of CHF (also named acute decompensated HF: ADHF, n=123) and the other 113 patients suffered from *de novo* AHF. Table 1 shows that AHF patients had a high prevalence of history of cardiovascular disease and their median BNP plasma level on admission was 10-fold greater than in non-AHF patients.

Baseline levels of circulating miRNAs

The plasma levels at admission of five miRNAs known to regulate multiple pathways activated in the failing heart were compared among AHF, non-AHF and stable CHF groups (Figure 2). Circulating levels of miR-1 were low in AHF or stable CHF compared to non-AHF ($p=0.0016$). Levels of miR-126 and miR-423-5p were both lower in AHF and non-AHF on admission compared to stable CHF patients (both $p<0.001$). Levels of miR-21 and miR-23 were similar among the three patient groups. Levels of the 5 miRNAs studied were comparable between *de novo* AHF and ADHF (data not shown). Furthermore, admission levels of all 5 miRNAs displayed poor diagnostic performance for AHF (AUCs below 0.70) compared to BNP (AUC=0.97) (Supplementary Figure 1).

Five-day evolution of circulating miRNAs in patients with acute dyspnea

The kinetic of miRNA plasma levels was determined by calculating the change between admission and day 5 in 64 patients with acute dyspnea (51 AHF and 13 non-AHF; Figure 3). Overall, while the plasma levels of the 5 miRNAs remained unchanged in patients with AHF over the 5 days following admission, patients with non-AHF showed a decrease in the levels of miR-23, miR-126 and miR-423-5p over the same period.

Circulating miRNAs in AHF patients and one-year outcome

During the year following admission, 176/236 (75%) AHF patients had a hospital readmission, mostly for cardiovascular disease 156/176 (89%). Among the 236 AHF patients, 41 (17%) died during the year following admission. As shown in Table 2, many classical parameters of congestion or altered cardiac status were not associated with hospital readmission. Interestingly, plasma levels of miR-21, miR-126 and miR-423-5p at admission were lower in patients who were readmitted in the year following the index hospitalization compared to patients who were not. However, plasma levels of miRNAs were similar between patients who survived and patients who died within the one-year of follow-up.

Among many biological markers, including the 5 studied miRNAs, the odds ratios (OR) [95% CI] for hospital readmission, adjusted for age, gender, heart rate, systolic and diastolic blood pressure, history of atrial fibrillation and of heart failure, left ventricular ejection fraction, plasma levels of BNP, sodium, creatinine, proteins and hemoglobin, was only significant for miR-423-5p (0.70 [0.53 - 0.93], $p=0.01$) (Figure 4). Of note, left ventricular ejection fraction was also associated with the risk of hospital readmission (OR

2.25 [1.16-4.34]). Admission levels of miRNAs were not associated with mortality of AHF patients within the year following the index hospitalization.

DISCUSSION

In the present study, the circulating levels of five miRNAs were measured on admission in patients hospitalized for acute dyspnea. To the best of our knowledge, this is the largest cohort of patients admitted with acute dyspnea, in which the level of circulating miRNAs is reported. In addition, this is the first time that the temporal changes in miRNA levels, and the association of circulating miRNAs with one-year outcome, have been studied. The two novelties are firstly, that low plasma levels of miR-423-5p were associated with hospital readmission, and secondly, that the five studied miRNAs had poor diagnostic value for AHF.

The 5 miRNAs investigated in this study are all related to HF, either through the regulation of critical pathways involved in the development and progression of HF (miR-1/-21/-23/-126), or because of their regulation in the failing heart (miR-423-5p). Although circulating levels of some of these miRNAs were associated with the diagnosis of CHF, both at admission and at follow-up, none of them provided a significant diagnostic value for AHF. In particular, miR-423-5p, which was reported to discriminate HF cases from healthy controls in the studies by Tijssen¹⁰ and Goren¹¹, failed to provide a significant diagnostic value for AHF in our study (AUC=0.61), even though its plasma level was lower in AHF patients compared to stable CHF patients. This is likely related to the use of healthy controls in the studies by Tijssen¹⁰ and Goren¹¹, compared to the use of

all dyspneic patients in our study. Consistently with our findings, Ellis and colleagues²³ recently showed that miR-423-5p was not significantly associated with HF diagnosis in ROC analysis (AUC 0.577). However, in this study, miR-423-5p increased the diagnostic value of N-terminal pro-BNP (AUC 0.896 for N-terminal pro-BNP and 0.928 for N-terminal pro-BNP with miR-423-5p). This incremental value, although very modest (+3.2%), was statistically significant (P=0.03). In our study, miR-423-5p provided no additive value to BNP (not shown) which itself generated a robust diagnostic value for AHF (AUC 0.97). In the recent study of Vogel et al., miR-423-5p was not significant dysregulated in whole peripheral blood of HF patients with reduced EF¹⁴. Whether miR-423-5p provides a clinically relevant incremental diagnostic value to BNP is still uncertain and deserves further testing in independent cohorts. In Ellis²³ and our study, miR-423-5p was down-regulated while it was mostly elevated in other studies^{10, 11}... This may be explained by differences in disease phenotype but also by the regulation of circulating levels of miR-423-5p from non-cardiac cause^{24, 25}. As such, miR-423-5p may reflect the pathological status of not only the heart but also other organs.

Despite improvements in the survival rate of HF in the last 30 years, the 30-day readmission rate after hospital discharge is greater than 20%²⁶ and risk-standardized 30-day all-cause readmission rates have remained unchanged in recent years²⁷. Until recently, hospital readmission and death have been seen as highly linked parameters in HF patients and many trials have combined these two parameters as primary objectives. However, the notion of dependency between hospital readmission and death in HF has been recently challenged. A very recent study showed that the risk-mortality rate and readmission rate were weakly associated with even a negative relationship in HF patients

²⁸. Our study is consistent with the notion that hospital readmission and death after AHF are independent parameters, supported by different pathophysiological mechanisms. Hospital readmission seems related to high central venous pressure that leads to organ congestion and not to death in AHF patients ²⁹, while death is often related to sudden death in AHF. Various plasma biomarkers, including natriuretic peptides, stress factors (glycemia, pro-adrenomedullin), inflammatory markers (soluble growth stimulation gene-2, C-reactive protein, ST2) have been increasingly shown to predict long term death, either when used alone or combined or when added to a clinical model ³⁰. In the present study, we showed that low plasma levels of miR-423-5p were able to identify AHF patients with high risk of hospital readmission, mostly for cardiovascular disease. Early identification of these patients is clinically relevant since they may best benefit from post-discharge care, home-based follow-up and patient education. How miRNA determination can add to the value of existing plasma biomarkers, as suggested for BNP ^{14, 23}, deserves further investigation.

Study limitations

We acknowledge that the present results suffer some limitations. Only 5 miRNAs were measured and other miRNAs of interest might have been measured. However, the choice of these miRNAs was rationalized and recent studies seem to confirm that these 5 miRNAs are relevant in the cardiovascular area. The time-course analysis of miRNA in dyspneic patients was performed in a subgroup of 64 patients; however, it showed marked differences between AHF and non-AHF patients.

In summary, although circulating levels of miRNAs appear to be regulated in AHF patients, their diagnostic value is poor. Our study also shows that admission levels of circulating miR-423-5p are markers of hospital readmission in AHF patients. These findings must be corroborated by further independent cohort studies.

es are
ses

References

1. Dimmeler S, Zeiher AM. Circulating microRNAs: novel biomarkers for cardiovascular diseases? *Eur Heart J*. 2010;31:2705-2707.
2. Gilad S, Meiri E, Yogev Y, et al. Serum microRNAs are promising novel biomarkers. *PLoS One*. 2008;3:e3148.
3. Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:10513-10518.
4. Creemers EE, Tijssen AJ, Pinto YM. Circulating MicroRNAs: Novel Biomarkers and Extracellular Communicators in Cardiovascular Disease? *Circ Res*. 2012;110:483-495.
5. Widera C, Gupta SK, Lorenzen JM, et al. Diagnostic and prognostic impact of six circulating microRNAs in acute coronary syndrome. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;51:872-875.
6. Devaux Y, Vausort M, Goretti E, et al. Use of Circulating MicroRNAs to Diagnose Acute Myocardial Infarction. *Clin Chem*. 2012;58:559-567.
7. Devaux Y, Vausort M, McCann GP, et al. A Panel of 4 microRNAs Facilitates the Prediction of Left Ventricular Contractility after Acute Myocardial Infarction. *PLoS ONE*. 2013;8:e70644.
8. Devaux Y, Vausort M, McCann GP, et al. MicroRNA-150: A Novel Marker of Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2013;6:290-298.

9. Matsumoto S, Sakata Y, Nakatani D, et al. A subset of circulating microRNAs are predictive for cardiac death after discharge for acute myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012;427:280-284.
10. Tijssen AJ, Creemers EE, Moerland PD, et al. MiR423-5p as a circulating biomarker for heart failure. *Circ Res.* 2010;106:1035-1039.
11. Goren Y, Kushnir M, Zafir B, Tabak S, Lewis BS, Amir O. Serum levels of microRNAs in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:147-154.
12. Tutarel O, Dangwal S, Bretthauer J, et al. Circulating miR-423_5p fails as a biomarker for systemic ventricular function in adults after atrial repair for transposition of the great arteries. *Int J Cardiol.* 2011.
13. Fukushima Y, Nakanishi M, Nonogi H, Goto Y, Iwai N. Assessment of plasma miRNAs in congestive heart failure. *Circ J.* 2011;75:336-340.
14. Vogel B, Keller A, Frese KS, et al. Multivariate miRNA signatures as biomarkers for non-ischaemic systolic heart failure. *European Heart Journal.* 2013;34:2812-2823.
15. Corsten MF, Dennert R, Jochems S, et al. Circulating MicroRNA-208b and MicroRNA-499 reflect myocardial damage in cardiovascular disease. *Circ Cardiovasc Genet.* 2010;3:499-506.
16. Adachi T, Nakanishi M, Otsuka Y, et al. Plasma microRNA 499 as a biomarker of acute myocardial infarction. *Clin Chem.* 2010;56:1183-1185.
17. Zhu H, Fan GC. Role of microRNAs in the reperfused myocardium towards post-infarct remodelling. *Cardiovasc Res.* 2012;94:284-292.

18. Thum T, Galuppo P, Wolf C, et al. MicroRNAs in the human heart: a clue to fetal gene reprogramming in heart failure. *Circulation*. 2007;116:258-267.
19. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33:1787-1847.
20. Holm S. A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scand J Stat*. 1979;6:65-70.
21. Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., D'Agostino RB, Jr., Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med*. 2008;27:157-172; discussion 207-112.
22. Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., Steyerberg EW. Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. *Stat Med*. 2011;30:11-21.
23. Ellis KL, Cameron VA, Troughton RW, Frampton CM, Ellmers LJ, Richards AM. Circulating microRNAs as candidate markers to distinguish heart failure in breathless patients. *Eur J Heart Fail*. 2013.
24. Ali S, Saleh H, Sethi S, Sarkar FH, Philip PA. MicroRNA profiling of diagnostic needle aspirates from patients with pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2012;107:1354-1360.

25. Liu R, Zhang C, Hu Z, et al. A five-microRNA signature identified from genome-wide serum microRNA expression profiling serves as a fingerprint for gastric cancer diagnosis. *Eur J Cancer*. 2011;47:784-791.
26. Ross JS, Chen J, Lin Z, et al. Recent national trends in readmission rates after heart failure hospitalization. *Circ Heart Fail*. 2010;3:97-103.
27. Heidenreich PA, Sahay A, Kapoor JR, Pham MX, Massie B. Divergent trends in survival and readmission following a hospitalization for heart failure in the Veterans Affairs health care system 2002 to 2006. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:362-368.
28. Krumholz HM, Lin Z, Keenan PS, et al. Relationship between hospital readmission and mortality rates for patients hospitalized with acute myocardial infarction, heart failure, or pneumonia. *JAMA*. 2013;309:587-593.
29. Uthoff H, Thalhammer C, Potocki M, et al. Central venous pressure at emergency room presentation predicts cardiac rehospitalization in patients with decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:469-476.
30. Lassus J, Gayat E, Mueller C, et al. Incremental value of biomarkers to clinical variables for mortality prediction in acutely decompensated heart failure: The Multinational Observational Cohort on Acute Heart Failure (MOCA) study. *Int J Cardiol*. 2013.

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Flow chart of the study population.

Figure 2. Admission levels of miRNAs. Levels of 5 miRNAs were assessed in plasma samples obtained at admission in 236 AHF patients 58 non-AHF patients, and 44 CHF patients. Between-group comparisons were performed and corresponding p values are indicated.

Figure 3 Time-course of plasma miRNA levels. The change between miRNA levels at admission and day 5 was calculated and compared between AHF patients (n=51) and non-AHF patients (n=13). P values for comparison between levels at admission and at day 5 are indicated for non-AHF. For AHF patients, all p values are > 0.05 .

Figure 4. Association between miRNA levels and hospital readmission. Odds ratios (OR) [95% confidence interval (CI)] are shown of biological parameters, including miRNAs for the risk of hospital readmission during the first year following initial presentation. ORs have been adjusted for age, gender, heart rate, systolic and diastolic blood pressure, history of atrial fibrillation and of HF, LVEF, BNP, sodium, creatinine, proteins and hemoglobin.

Funding

This work was supported by a grant from the National Fund for Research of Luxembourg (# 785036). NV is supported by a post-doctoral fellowship from the European Commission's Seventh Framework programme under grant agreement N° 305507 (HOMAGE).

Disclaimer: The manuscript and its contents are confidential, intended for journal review purposes only, and not to be further disclosed.

Table 1. Patient characteristics

	Acute dyspnea (n=294)		Stable HF(n=44)
	Acute HF (n=236)	Non-AHF (n=58)	
Age (years)	76 (65.5 to 84.5)	72.5 (62 to 79.75)	64 (52 to 71)
<i>Gender</i>			
Male	93 (39)	27 (47)	37 (86)
<i>Medical history</i>			
HF history	123 (52)	0 (0)	44 (100)
Atrial fibrillation	97 (41)	8 (14)	0 (0)
COPD/Asthma	30 (13)	38 (68)	5 (11.6)
Coronary artery disease	67 (30)	9 (16)	20 (47)
Diabetes mellitus	65 (89)	7 (100)	9 (20.93)
Chronic kidney disease	34 (14)	1 (2)	6 (14)
<i>Physical examination</i>			
Heart rate (bpm)	88 (71 to 107)	97 (84 to 110)	74 (63 to 90)
Systolic BP (mmHg)	135 (118 to 155)	134 (123 to 156)	109 (94.75 to 126)
Diastolic BP (mmHg)	78 (70 to 89)	76 (69.5 to 88)	70 (63 to 78)
<i>Echographic examination</i>			
LVEF (%)*	35 (25 to 56)	-	20 (20 to 30)
<i>Admission labs</i>			
BNP (pg/mL)	1242 (722 to 2394)	112 (38 to 157)	770 (430 to 1542)
Creatinine (μmol/L)	100 (75 to 139)	69 (60 to 80)	114 (92 to 150)

<i>Admission diagnosis (%)</i>			
Acutely decompensated HF	123 (52)	0 (0)	-
De novo acute HF	113 (48)	0 (0)	-
COPD/Asthma	0 (0)	48 (83)	-
Pulmonary embolism	0 (0)	3 (5)	-
Pneumonia	0 (0)	13 (22)	-
Other	0 (0)	13 (22)	-
<i>Treatment at admission</i>			
Beta-blockers	110 (37)	1 (2)	32 (73)
Statins	94 (32)	5 (9)	23 (52)
Antiplatelets	125 (42)	3 (5)	29 (66)
Calcium antagonists	69 (23)	3 (5)	0 (0)
Diuretics	150 (51)	6 (10)	27 (62)
ACE/ARB	156 (53)	11 (19)	32 (73)

ACE/ARB: angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin-receptor blockers;

AHF: acute heart failure; BNP: B-type natriuretic peptide; BP: blood pressure; Bpm:

beats per minute; COPD : chronic obstructive pulmonary disease; HF: heart failure;

LVEF: left ventricular ejection fraction.

* LVEF was recorded by echocardiography during the index hospitalization in 80 patients.

Table 2. MiRNA levels according to one-year outcome

<i>Hospital</i>	No readmission	Readmission	p value
<i>Readmission</i>	(n=60)	(n=176)*	
BNP (pg/mL)	1358 (834 to 2472)	1151 (707 to 2375)	0.3
Creatinine (μmol/L)	97 (75.5 to 145)	104 (75 to 137)	0.77
LVEF (%) [#]	28 (24 to 31)	39 (25 to 60)	0.16
Natremia (mEq/L)	138 (134 to 140.5)	138 (135 to 141)	0.74
Proteins (g/L)	69.5 (64.25 to 73)	71 (66 to 75)	0.32
Hemoglobin (g/dL)	12.2 (11.1 to 13.35)	12.4 (11.275 to 13.4)	0.79
miR-1 (10 ⁶)	6.5 (2.75 to 19.75)	6 (2 to 20)	0.83
miR-21 (10 ³)	11.5 (6.2 to 24.9)	7.4 (4.2 to 15.2)	0.013
miR-23 (10 ³)	4.2 (2.0 to 10.0)	3.1 (2.0 to 6.4)	0.17
miR-126 (10 ³)	2.8 (1.6 to 6.2)	1.85 (1.2 to 3.6)	0.011
miR-423 5p (10 ³)	0.5 (0.3 to 1.0)	0.2 (0.1 to 0.5)	0.0001
<i>Death</i>	Survived	Died	p value
	(n=195)	(n=41)	

BNP (pg/mL)	1188 (729.75 to 2332.5)	1338 (646.5 to 2675)	0.87
Creatinine ($\mu\text{mol/L}$)	97 (75 to 136)	114 (85 to 161)	0.097
LVEF (%) [#]	35 (25 to 57.5)	35 (20 to 45)	0.60
Natremia (mEq/L)	138 (135 to 140)	137 (133 to 141)	0.64
Proteins (g/L)	71 (66 to 75)	70 (64 to 74)	0.48
Hemoglobin (g/dL)	12.4 (11.3 to 13.4)	12.2 (11.1 to 13.2)	0.48
miR-1 (10^6)	6 (2 to 20)	7 (3 to 17)	0.56
miR-21 (10^5)	8.373 (4.518 to 15.72)	9.0 (4.9 to 16.5)	0.79
miR-23 (10^5)	3.058 (1.987 to 6.723)	4.0 (2.7 to 9.0)	0.18
miR-126 (10^3)	2 (1.3 to 4.4)	2.2 (1.2 to 4.2)	0.91
miR-423-5p (10^3)	0.3 (0.2 to 0.6)	0.3 (0.2 to 0.5)	0.61

BNP: B-type natriuretic peptide. LVEF: left ventricular ejection fraction.

* 156/176 (89%) patients were readmitted for cardiovascular causes. [#] LVEF was recorded in 80 patients.

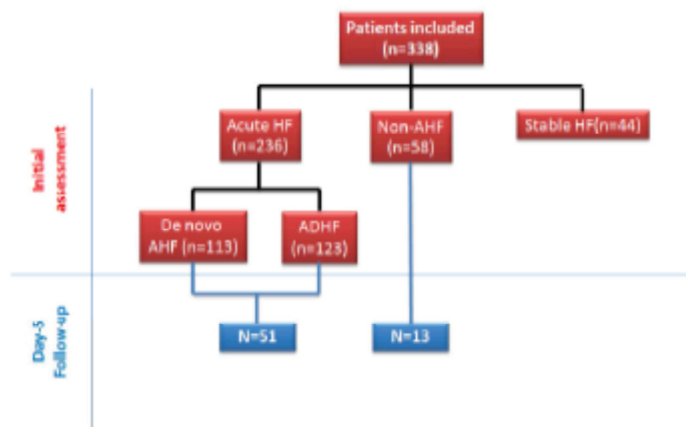


Figure 1.

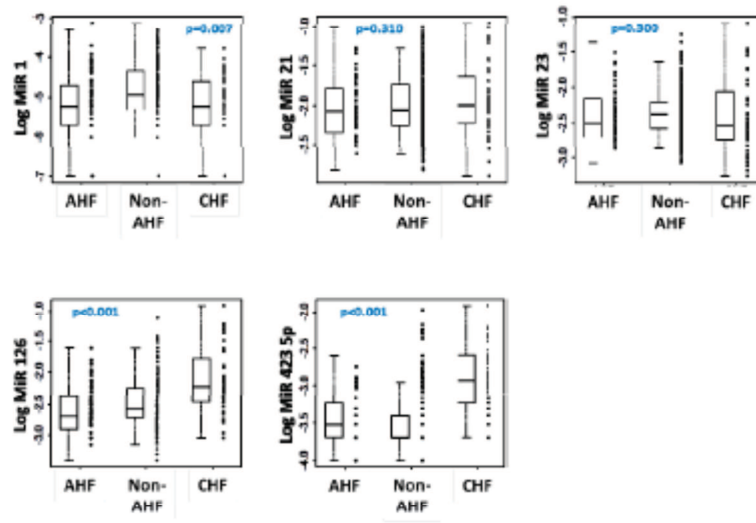


Figure 2.

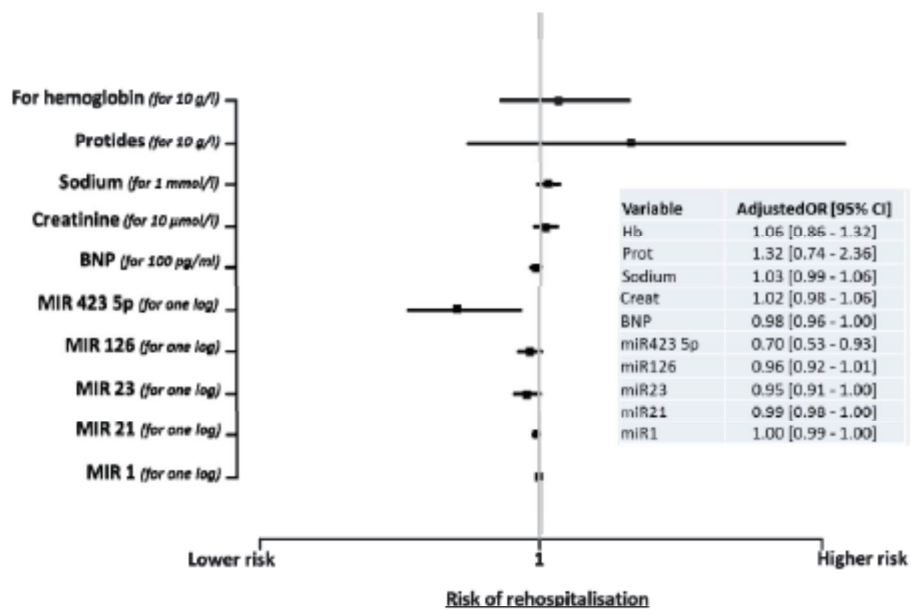


Figure 4.

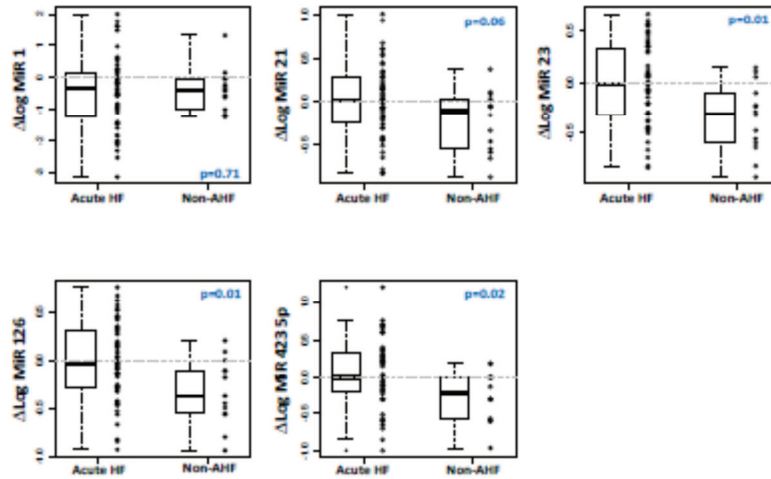


Figure 3.

B. Le syndrome hépato-cardiaque

Liver function abnormalities, clinical profile, and outcome in acute decompensated heart failure. Nikolaou M, Parissis J, Yilmaz MB, Seronde MF, Kivikko M, Laribi S et al.

Introduction :

L'IC est un syndrome clinique associé à des changements hémodynamiques qui peuvent conduire à des lésions d'un ou plusieurs organes (guidelines ESC 2012¹³, ACC/AHA 2013¹¹). Les interactions entre dysfonction rénale et cardiaque ont été décrites précédemment dans l'introduction de cette thèse. L'atteinte hépatique a déjà été étudiée chez les patients atteints d'ICC^{169 170}. La physiopathologie a été décrite dans la première partie de cette thèse. Les modifications des enzymes hépatiques sont habituellement classées comme se rapportant essentiellement à la nécrose des cellules hépatiques (élévation des transaminases SGPT, SGOT) ou à une cholestase (élévation de la bilirubine et/ou des phosphatases alcalines (PA))^{171 48}. L'importance pronostique des anomalies des tests de la fonction hépatique (TFH) varie dans les études publiées. La valeur prédictive défavorable des tests hépatiques anormaux a été décrite chez les patients en IC chronique¹⁷² ou IC décompensée¹¹⁰. La bilirubine totale était parmi les plus importants facteurs prédictifs de mortalité dans une analyse post-hoc d'une grande cohorte de patients IC chroniques⁵¹. Toutefois, dans une analyse récente de 323 patients avec antécédents d'IC, les anomalies de la fonction hépatique n'avaient pas valeur pronostique¹⁷³. Dans le cadre de soins aigus, une nécrose des hépatocytes a été le plus souvent décrite comme associée à une altération des TFH, dans les cas d'état de choc sévère,¹⁷⁴ ou d'IC aiguë sévère¹⁷⁵. Cependant, la prévalence des anomalies des TFH (lyse hépatocellulaire et/ou cholestase) dans une grande cohorte de patients en IC aiguë est inconnue.

Le but de ce travail était de caractériser de manière prospective les anomalies des TFH dans une grande cohorte de patients en IC aiguë. SURVIVE était un vaste essai clinique impliquant des patients atteints d'IC aiguë, dans lequel la fonction hépatique a été testée avant et après introduction d'inotropes¹⁷⁶. Les objectifs de cette analyse post-hoc de l'étude SURVIVE étaient les suivants: (i) prévalence et profil clinique des patients admis pour IC décompensée et fonction hépatique anormale, et (ii) impact des anomalies des TFH sur le devenir à court et à long terme.

Méthode :

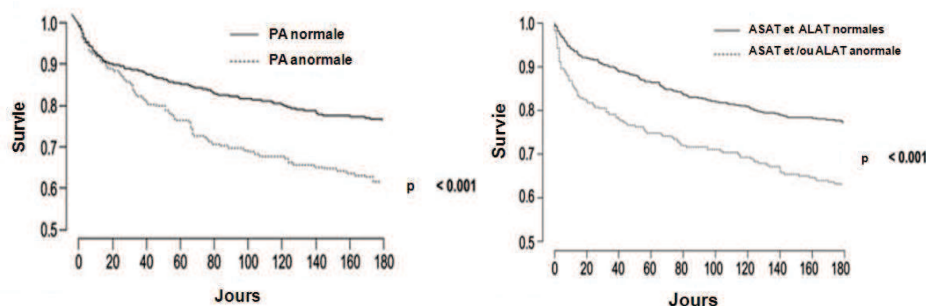
SURVIVE était une étude randomisée, en double aveugle, internationale, multicentrique, comparant le levosimendan à la dobutamine chez des patients atteints d'IC aiguë sévère. Les patients inclus dans l'étude avaient une FEVG < 30% et ont été hospitalisés pour IC décompensée nécessitant un support inotrope^{176 81}. Les patients en état de choc cardiogénique n'étaient pas inclus. Une grande majorité des patients (88%) avaient des antécédents connus d'IC. Les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère (définition laissée à la discrétion du médecin de chaque centre) n'ont pas été inclus dans l'étude principale, car le levosimendan est métabolisé par le foie. En outre, les patients ayant une fonction hépatique anormale, attribuée à l'abus chronique d'anti-inflammatoires ou de médicaments hépatotoxiques, n'ont pas été inclus dans SURVIVE. Le principal résultat de SURVIVE était que la mortalité toutes causes à 180 jours était survenue chez 26% des patients dans le groupe levosimendan et 28% dans le groupe dobutamine (hazard ratio : 0,91; intervalle de confiance 95%, 0,74 à 1,13; p = 0,40)¹⁷⁶. La population des patients de la présente sous-étude comprenait les patients inclus dans l'étude SURVIVE pour lesquels les TFH étaient disponibles à l'admission (n = 1134). Les TFH ont été mesurés dans un laboratoire central (Roche, Modular P-analyseur chimique, ICON Clinical Research, Irlande) et considérés comme anormaux lorsque le niveau dépassait 47 UI / L pour l'alanine aminotransférase (ALAT), 37 UI / L pour l'aspartate aminotransférase (ASAT) et 135 UI / L pour les PA.

Résultats :

Les TFH étaient disponibles chez 1134 patients à l'inclusion. 20% des enzymes hépatiques mesurées étaient anormales et la plupart des modifications observées ont été des élévations modérées. L'élévation des PA était associée à des signes cliniques et biochimiques de congestion systémique et à l'élévation des pressions de remplissage du ventricule droit, tandis que les élévations des transaminases étaient associées à signes cliniques d'hypoperfusion. Les signes cliniques qui coïncidaient avec des niveaux anormaux de PA comprenaient une plus grande incidence d'œdèmes périphériques, d'insuffisance tricuspide, une multiplication par deux de l'incidence d'ascite, une plus grande concentration de créatinine et une augmentation de 1,5 fois des concentrations de BNP par rapport aux patients avec PA normales. En outre des valeurs anormales d'ALAT et/ou d'ASAT étaient associées à divers signes cliniques d'hypoperfusion : Pression Artérielle Systolique basse, fréquence cardiaque élevée et une prévalence plus élevée d'extrémités froides. Des valeurs anormales d'ALAT et/ou d'ASAT ont également été associées à une incidence trois fois plus élevée d'infarctus aigu du myocarde. Les anomalies des transaminases étaient en outre associées à une plus faible utilisation de bêtabloquants par voie orale avant l'admission, par rapport au groupe avec transaminases normales. Aucune différence n'a été observée entre les facteurs associés aux anomalies d'ASAT et ceux associés à un taux d'ALAT anormal.

Les taux de mortalité toutes causes de la population SURVIVE étaient de 13% à 31 jours et 27% à 180 jours. Les anomalies des phosphatases alcalines n'ont pas été associées à une surmortalité à 31 jours, mais l'étaient à 180 jours (23,5 vs 33,8%, PA normales et anormales, respectivement, $p = 0,001$). Une élévation anormale du niveau d'au moins une transaminase a été associée à une surmortalité immédiate et persistante, avec un quasi-doublement de la mortalité à 31 jours, par rapport à la mortalité des patients avec transaminases normales (17,7 vs 8,3%, $P = 0,001$) et une plus grande mortalité à 180 jours (31,8 vs 22,1%, $P = 0,001$). Des courbes de Kaplan-Meier ont été établies sur la base de valeurs normales et anormales de la fonction hépatique à l'inclusion. La figure 18 illustre l'effet négatif immédiat d'une valeur anormale des transaminases et l'absence d'effet d'une anomalie de la PA sur les résultats à court terme. Cette même figure illustre également une surmortalité similaire à long terme de valeurs anormales de la PA ou des transaminases. Il n'était pas observé de valeur additive des transaminases et PA anormales sur la survie à long terme. La mortalité à 180 jours était de 30, 31, et 36,9%, en cas d'anomalie isolée des PA, d'anomalie isolée d'ASAT ou ALAT et d'anomalie des PA et des transaminases respectivement, taux tous plus élevés que le taux de mortalité chez les patients avec TFH normaux (20,1%).

Figure 18 :



Discussion :

Cette analyse de la base de données SURVIVE a permis d'identifier que: (i) la dysfonction cardio-hépatique est présente chez environ la moitié des patients de cette cohorte avec IC sévère et (ii) la fonction hépatique peut être utilisée comme substitut à l'état hémodynamique.

Les signes biochimiques de cholestase ont été associés avec des signes évidents de congestion systémique et une élévation des pressions de remplissage du ventricule droit, alors que les signes biochimiques de cytolysé hépatique ont été associés avec des signes cliniques d'hypoperfusion. La dysfonction cardio-hépatique a été associée à une augmentation de la mortalité à long terme. Dans la présente étude, une valeur anormale de la PA plasmatique (seule ou en association avec des taux de transaminases anormales) a été observée chez 20% des patients en ICA à l'inclusion. Des niveaux élevés de PA au départ ont été associés avec des signes cliniques et biochimiques de congestion systémique marquée et d'élévation des pressions de remplissage du ventricule droit, y compris œdèmes périphériques, ascite, insuffisance tricuspide, et des taux plasmatiques élevés de créatinine et de BNP. Nos résultats sont en accord avec des études montrant que les marqueurs biochimiques de cholestase, y compris la bilirubine, le g-glutamyl transpeptidase, ou la PA, sont augmentés dans le plasma de patients avec pression veineuse centrale élevée¹⁷³ ou insuffisance tricuspidiennne sévère¹⁷⁰. Le mécanisme par lequel la congestion systémique et les pressions de remplissage élevées du ventricule droit peuvent modifier des marqueurs biochimiques de la cholestase demeure incertain. Chez les patients atteints d'IC décompensée, l'augmentation marquée de pression dans la veine cave et en zone centrolobulaire est transmise en retour aux sinusoides hépatiques¹⁷⁷. La détérioration de la créatinine chez nos patients avec PA élevée (et non chez les patients avec transaminases élevées) est en accord avec une congestion veineuse accrue^{178, 179}. Ainsi, notre étude suggère fortement que la PA est un marqueur biologique de congestion du foie et par extension des pressions de remplissage élevées du ventricule droit chez les patients en IC aiguë. Nos données suggèrent qu'une anomalie de la PA n'a pas influé sur la mortalité à court terme. Ceci est cohérent avec diverses études qui démontrent que la mesure de la congestion systémique, y compris l'augmentation du poids¹⁸⁰ ou l'élévation de la pression veineuse centrale,¹⁶⁸ à l'admission pour IC décompensée, n'a pas d'incidence sur la mortalité hospitalière, mais plutôt sur le taux de ré-hospitalisations. Notre étude a révélé que la PA a diminué en parallèle à une diminution du BNP. Cela peut être interprété comme une indication de l'amélioration de la fonction cardiaque et de la congestion du foie conduisant à la réouverture de la voie biliaire et à des réductions de concentrations plasmatiques de PA. Nos données suggèrent que les concentrations plasmatiques de PA chez les patients en IC aiguë reflètent principalement la compression ou décompression de la voie biliaire et non la mort cellulaire. Il est donc compréhensible que les niveaux de PA n'aient eu aucune influence sur la mortalité à court terme.

Conformément à des études précédentes, notre étude montre qu'un taux élevé de transaminases diminue rapidement en réponse à un traitement médical intensif basé sur les inotropes¹⁷⁵. Des niveaux plasmatiques élevés des transaminases résultent typiquement d'une fuite des ALAT et/ou ASAT d'hépatocytes endommagés dans la circulation sanguine. Dans la présente étude, ASAT et ALAT ont montré une normalisation rapide dans les 5 premiers jours, avec une réduction plus rapide pour ASAT que pour ALAT, comme précédemment décrit⁴⁸. Cependant, la baisse des transaminases n'est pas toujours indicative de la reprise des fonctions hépatiques et d'un bon pronostic. Dans notre étude, un profil d'élévation des transaminases est associé à des signes d'hypoperfusion, y compris une hypotension, tachycardie, et des extrémités froides. Ceci est cohérent avec de précédentes études^{171, 181} montrant que la cytolysé hépatique est liée à une hypoperfusion et/ou hypo-oxygénation des cellules hépatiques de la région centrolobulaire qui sont les plus éloignées de la double circulation fournie par l'artère hépatique et la veine porte. Nous pensons donc probable que des niveaux élevés de transaminases sont secondaires à une ischémie hépatique, elle-même secondaire à une hypoperfusion causée par une détérioration rapide de la fonction cardio-vasculaire. Cette conjecture est soutenue par l'évolution défavorable à court terme associée à des transaminases anormales dans le présent travail.

Les patients en décompensation aiguë d'IC nécessitant un traitement inotrope représentent un groupe de patients gravement malades avec des taux de mortalité élevés à court et à long terme. La présente étude montre que les anomalies des tests hépatiques ont été associées à une augmentation de 50% du taux de mortalité à 180 jours (~30% de mortalité absolue chez les patients avec dysfonction hépatique comparée à une mortalité absolue de 20% chez les patients avec TFH normaux). Des niveaux élevés de PA et/ou de transaminases reflètent probablement la gravité de l'IC sous-jacente. Que la sévérité de l'atteinte hépatique influence par elle-même le pronostic ou ne reflète que la gravité de l'IC sous-jacente demeure peu clair.

Il s'agit d'une analyse rétrospective basée sur une cohorte de patients qui ne représente pas la totalité des patients avec IC aiguë¹⁸². Les patients avec lésions hépatiques graves ont été exclus de SURVIVE. En ce qui concerne le nombre de marqueurs de la fonction hépatique, malheureusement, d'autres marqueurs de la fonction hépatique, comme la bilirubine, l'albumine, ou le temps de prothrombine n'ont pas été mesurés. La cholestase est suivie par l'augmentation de la bilirubine aussi bien que de la PA.

Ce travail peut stimuler de futurs essais prospectifs pour comparer les changements de tous les tests hépatiques ainsi que des techniques d'imagerie et d'évaluation de l'hémodynamique chez des patients en IC aiguë. Les mesures de la fonction hépatique doivent être recommandées à la phase précoce de la prise en charge des patients en IC aiguë. Des TFH anormaux peuvent signifier la présence d'un syndrome cardio-hépatique et surtout indiquer le mécanisme lésionnel du foie et des dysfonctions cardiaques associées : foie de congestion dans le cas de PA élevées et/ou ischémie du foie en cas d'élévation des transaminases. Des TFH anormaux peuvent donc servir de guide pour une prise en charge appropriée des patients en IC aiguë. La priorité devrait donc viser à réduire la congestion dans les cas d'élévation de PA et/ou à l'amélioration de la perfusion dans le cas d'une augmentation des transaminases.

En résumé, la présente étude décrit une dysfonction hépatique chez environ la moitié des patients présentant une IC décompensée ayant nécessité un traitement inotrope. Le syndrome cardio-hépatique semble partager certains mécanismes physiopathologiques avec le syndrome cardio-rénal, tels que l'augmentation de la stase veineuse et/ou la réduction du débit cardiaque conduisant à l'aggravation de la fonction rénale⁴⁶. Notre étude montre en outre que des niveaux élevés de transaminases ont été associés à une surmortalité à court terme, ce qui n'a pas été observé en cas de PA augmentée. Les études futures devraient accorder une attention particulière au syndrome cardio-hépatique, par l'utilisation de biomarqueurs hépatiques dans la prise en charge des patients en ICA.

Liver function abnormalities, clinical profile, and outcome in acute decompensated heart failure

Maria Nikolaou^{1,2,3}, John Parissis³, M. Birhan Yilmaz^{1,15}, Marie-France Seronde^{1,2,4},
Matti Kivikko^{5,6}, Said Laribi^{1,2,7}, Catherine Paugam-Burtz^{2,8}, Danlin Cai⁹,
Pasi Pohjanjousi⁶, Pierre-François Laterre¹⁰, Nicolas Deye^{1,11}, Pentti Poder¹²,
Alain Cohen-Solal^{1,2,13}, and Alexandre Mebazaa^{1,2,14*}

¹UMRS 942 Inserm, F-75010 Paris, France; ²Univ Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, F-75205 Paris, France; ³Heart Failure Unit, 2nd Cardiology Department, Attikon University Hospital, University of Athens, Athens, Greece; ⁴Department of Cardiology, University Hospital Jean-Minjoz, Besançon, France; ⁵Department of Cardiology, Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland; ⁶Orion Pharma, Kuopio, Finland; ⁷AP-HP, Department of Emergency Medicine, Hôpital Lariboisière, F-75475 Paris Cedex 10, France; ⁸AP-HP, Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Hôpital Beaujon, F-92110 Clichy, France; ⁹Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA; ¹⁰Department of Critical Care Medicine, Saint-Luc University Hospital, Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium; ¹¹AP-HP, Medical ICU, Hôpital Lariboisière, F-75475 Paris Cedex 10, France; ¹²First Department of Cardiology, North Estonia Medical Center, 12419 Tallinn, Estonia; ¹³AP-HP, Department of Cardiology, Hôpital Lariboisière, F-75475 Paris Cedex 10, France; ¹⁴AP-HP, Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Hôpital Lariboisière, 2 Rue A Paré F-75475 Paris Cedex 10, France; and ¹⁵Cumhuriyet University School of Medicine, Department of Cardiology, Sivas, Turkey

Received 14 March 2012; revised 21 August 2012; accepted 12 September 2012; online publish-ahead-of-print 22 October 2012

See page 711 for the editorial comment on this article (doi:10.1093/eurheartj/ehs440)

Aims

The aim of this study was to assess the prevalence of abnormal liver function tests (LFTs) and the associated clinical profile and outcome(s) in acute decompensated heart failure (ADHF) patients. Alteration in LFTs is a recognized feature of ADHF, but prevalence and outcomes data from a broad contemporary cohort of ADHF are scarce and the mechanism(s) of ADHF-induced cholestasis is unknown.

Methods and results

We conducted a *post hoc* analysis of SURVIVE, a large clinical trial including ADHF patients treated with levosimendan or dobutamine. All LFTs were available in 1134 patients at baseline. Abnormal LFTs were seen in 46% of ADHF patients: isolated abnormal alkaline phosphatase (AP) was noted in 11%, isolated abnormal transaminases in 26%, and a combination of abnormal AP and transaminases in 9%. Abnormal AP was associated with marked signs of systemic congestion and elevated right-sided filling pressure. Abnormal AP had no relationship with 31-day mortality but was associated with worse 180-day mortality (23.5 vs. 34.9%, $P = 0.001$ vs. patients with normal AP). Abnormal transaminases were associated with clinical signs of hypoperfusion and with greater 31-day and 180-day mortality compared with normal transaminase profiles (17.6 vs. 8.4% and 31.6 vs. 22.4%, respectively; both $P < 0.001$). There was no additive value of abnormal AP plus abnormal transaminase on a long-term outcome.

Conclusion

Abnormal LFTs were present in about a half of patients presenting with ADHF treated with inotropes. Abnormal AP and abnormal transaminases were associated with specific clinical, biological, and prognostic features, including a short-term overmortality with increased transaminases but not with biological signs of cholestasis, in ADHF patients.

Keywords

Heart failure • Liver • Prognosis • Inotropic agents

Introduction

Heart failure (HF) is a clinical syndrome associated with haemodynamic changes that may result in pressure-related damage to one or more organs.^{1,2} Interactions between renal and cardiac dysfunction have been recently construed to be

'cardiorenal syndromes', including subtypes with specific pathophysiology, diagnostic and prognostic values, and management strategies.^{3–5}

Liver involvement has been mostly described and investigated in patients with chronic HF.^{6,7} Liver enzyme alterations are usually classified as relating predominantly to liver cell necrosis (signified

* Corresponding author. Tel: +33 1 49 95 80 71, Fax: +33 1 49 95 80 72, Email: alexandre.mebazaa@lrb.aphp.fr

Published on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. © The Author 2012. For permissions please email: journals.permissions@oup.com

by transaminase elevations) or predominantly to cholestasis [signified by elevated alkaline phosphatase (AP) levels].^{8,9}

The prognostic importance of abnormalities in liver function tests (LFTs) has varied among published studies. The unfavourable predictive value of abnormal LFTs has been described in patients with chronic HF¹⁰ or acute decompensated heart failure (ADHF).¹¹ Total bilirubin was among the most highly significant predictors of mortality in a *post hoc* analysis of a large cohort of chronic HF patients in a clinical trial.¹² However, a haemodynamic-independent prognostic value of liver function abnormalities was not found in a recent analysis of 323 patients with a history of HF.¹³

In the acute-care setting, hepatocyte necrosis has been the most frequently described histological finding associated with alteration in LFTs, in the cases of severe circulatory shock,¹⁴ or severe ADHF.¹⁵ However, the prevalence of altered LFTs (signifying hepatocellular lysis and/or cholestasis) in a large contemporary cohort of ADHF patients is unknown.

The purpose of this study was to prospectively characterize LFTs in a large, representative, well-treated cohort of ADHF patients. SURVIVE was a large clinical trial involving patients with ADHF in whom LFTs were performed before and after inotrope infusion.¹⁶ The aims of this *post hoc* analysis of the SURVIVE trial were to assess: (i) the prevalence and the clinical profile of patients admitted for ADHF and abnormal LFTs; and (ii) the impact of abnormal LFTs on short- and long-term outcomes.

Methods

Study population

SURVIVE was a randomized, double-blind, international, multi-centre, parallel-group study of levosimendan vs. dobutamine in patients with severe ADHF. Participating patients had the left ventricular ejection fraction (LVEF) <30% and were hospitalized for ADHF requiring inotropic support.^{16,17} In accordance with non-inclusion criteria, all enrolled patients had systolic blood pressure (SBP) >85 mm Hg; hence, cardiogenic shock patients were not enrolled. A great majority of patients (88%) had a known history of HF. Patients with severe hepatic failure (definition of which was at the discretion of the treating physicians) were not included from the main study because levosimendan is metabolized in the liver. In addition, patients with abnormal LFTs attributed to chronic hepatic inflammatory disease, substance abuse, or hepatotoxic medication were also not included in the SURVIVE trial. The main result of SURVIVE was that all-cause mortality at 180 days occurred in 26% patients in the levosimendan group and 28% patients in the dobutamine group (hazard ratio, 0.91; 95% confidence interval, 0.74–1.13; $P=0.40$) and that the levosimendan group had greater decreases in the B-type natriuretic peptide level at 24 h that persisted through 5 days compared with the dobutamine group.¹⁶ The population of the present substudy comprised patients included in the SURVIVE study who had all LFTs available at baseline ($n=1134$) without taking into account any extra inclusion or exclusion criteria. Liver function tests were also performed at Days 1, 3, 5, and 31.

Biochemical measurements

Liver function tests were measured in a core laboratory (Roche, Modular-P chemical analyser, Icon clinical research, Ireland) and considered abnormal when levels exceeded 47 U/L for alanine

transaminase (ALT), 37 U/L for aspartate transaminase (AST), and 135 U/L for AP. B-type natriuretic peptide (BNP) and creatinine levels were also recorded.

Statistical analyses

Baseline demographic and clinical characteristics are presented as means or medians for continuous variables, and as percentages for categorical variables. Comparisons between normal and abnormal liver enzyme groups for categorical variables were performed using Fisher's exact test. The analysis of variance or the Wilcoxon rank-sum test was used to explore differences between normal and abnormal liver enzyme groups for continuous variables. Treatment differences in changes from baseline to Days 1, 3, 5, and 31 since the start of study drug infusion were analysed using an analysis of covariance model with treatment and baseline value as covariates.

Stepwise logistic regression analysis was performed to determine the variables associated with abnormal baseline values for LFTs. Maximum likelihood parameter estimates of odds ratios with 95% Wald confidence intervals were calculated. The assessment of correlation was evaluated using the Spearman correlation coefficient.

Survival analysis was performed for the baseline normal/abnormal LFTs groups, which were defined by laboratory normal ranges. Cumulative survival curves for the normal/abnormal groups were constructed using the Kaplan–Meier methodology, and survival curves were compared using the log-rank test. As AST is also a marker of myocardial necrosis, we have repeated the analysis, excluding patients with acute coronary syndrome. Statistical analyses were performed using the SAS software version 9.2 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA). A two-sided significant level of 5% was considered the level of statistical significance.

Results

Assessment of liver function tests

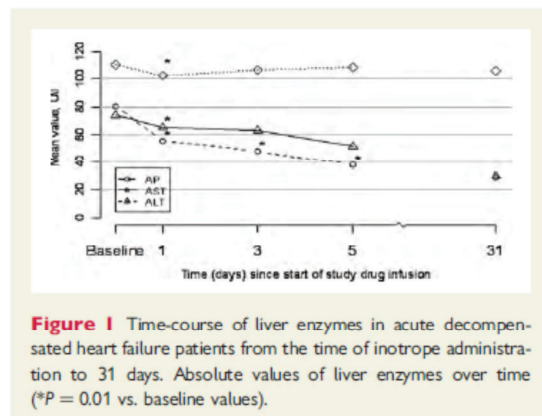
All LFTs were available in 1134 patients at baseline. Table 1 shows that >20% of measured LFTs were abnormal and most of LFTs alterations were moderate elevations.

Following the initiation of inotropic support, AP decreased at Day 1 and thereafter showed a small rebound (Figure 1). Alanine transaminase and AST decreased progressively over the 31 days after inotrope therapy (Figure 1). Liver function tests response by treatment can be seen in Supplementary material online, Figure S1; treatment-specific decrements in AP levels paralleled greater changes in BNP levels in the levosimendan arm than in dobutamine arm during the initial days of treatment.

Table 1 Distribution of liver function tests elevations at baseline

	ALT (%)	AST (%)	AP (%)
Normal	847 (75)	759 (67)	894 (79)
1–2 times of UNL	168 (15)	206 (18)	205 (18)
≥2–5 times of UNL	66 (6)	102 (9)	32 (3)
≥5 times of UNL	53 (5)	67 (6)	3 (0.3)

UNL, upper normal limit defined as 135 U/L for AP, 47 U/L for ALT, 37 U/L for AS.



Factors associated with abnormal liver function tests at baseline

Tables 2 and 3 show that in this population of ADHF patients elevations in AP were associated with marked clinical and biochemical signs of systemic congestion and elevated right-sided filling pressure, whereas elevations in transaminases were associated with clinical signs of hypoperfusion.

Clinical signs coincident with abnormal AP levels included a greater incidence of peripheral oedema and tricuspid regurgitation, a two-fold increase in the incidence of ascites, a greater creatinine concentration, and a 1.5-fold increase in BNP concentrations compared with patients with normal AP, in uni- and multi-variate analysis (Table 3). The Spearman correlation coefficient between plasma levels of AP and BNP ranged from 0.21 to 0.26 at baseline, Day 1, Day 3, or Day 5 (all $P < 0.001$), and was greater than the Spearman correlation coefficient between plasma levels of transaminases and BNP (e.g. 0.04 for ALT and 0.06 for AST, at Day 5; both non-significant).

Tables 2 and 4 further show that abnormal ALT and/or AST levels at baseline were associated with various clinical signs of hypoperfusion: lower SBP, higher heart rate, and higher prevalence of cold extremities. Abnormal ALT and/or AST were also associated with a three-fold higher incidence of acute myocardial infarction, a lower incidence of a history of HF, and a lower incidence of worsening HF. Abnormalities of transaminases were further associated with a lower use of oral beta-blockers before admission compared with normal transaminases.

Factors associated with high AP or high transaminases were hardly affected by the occurrence of acute myocardial infarction (See Supplementary material online, Table S1a and b).

No difference was also seen between factors associated with abnormal AST and those associated with abnormal ALT (data not shown).

Abnormal liver function tests and outcome

All-cause mortality rates of the SURVIVE population were 13% at 31 days and 27% at 180 days¹⁶. Table 2 shows that abnormal AP

was not associated with an overmortality at 31 days, but was at 180 days (23.5 vs. 33.8%, normal vs. abnormal AP, respectively, $P = 0.001$). Abnormal elevations in levels of at least one transaminase was associated with an immediate and persistent overmortality, with an almost two-fold greater 31-day mortality compared with patients with normal transaminases (17.7 vs. 8.3%; $P < 0.001$) and a greater 180-day mortality (31.8 vs. 22.1%, $P < 0.001$) (Table 2).

Kaplan–Meier curves over 180 days were drawn based on normal vs. abnormal values of baseline LFTs. Kaplan–Meier analysis found log-rank P -values < 0.001 for both abnormal AP and abnormal transaminases. Figure 2 illustrates the immediate negative effect of abnormal transaminases and the lack of effect of abnormal AP on the short-term outcome. Figure 2 also illustrates similar long-term overmortality in abnormal AP or transaminases.

Of note, Figure 3 shows that results remained unchanged for AP and ALT when patients with acute myocardial infarction were excluded ($n = 941$; log-rank $P < 0.001$ for AP and $P = 0.035$ for ALT); overmortality was also present although not statistically significant for abnormal AST (log-rank $P = 0.07$).

Data in Table 5 affirm a lack of additive values of abnormal transaminases and abnormal AP on the long-term outcome. Abnormal transaminases alone, abnormal AP alone, or combined transaminases and AP abnormalities were characterized by similar 180-day mortality (30.0, 31.0, and 36.9%, respectively), all of which were greater than the mortality rate among patients with normal LFTs (20.1%). Likewise, multi-variate analysis identified AP as a factor independently associated with 180-day mortality (Supplementary material online, Table S2).

Of note, though the absolute values of LFTs at baseline were associated with outcome, changes of LFTs during the initial 5 days (decrease or increase) were not associated with the outcome except a worse mortality (at both 30 and 180 days) in patients that decreased AP (Table 6 and Supplementary material online, Table S3); the decrease in AP during the initial 5 days is even associated with a worse 31-day (Supplementary material online, Table S3) and 180-day mortality than the increase in AP (Table 6).

Discussion

This analysis of the SURVIVE database identified that (i) cardiohepatic dysfunction is present in about a half of this cohort of patients with severe ADHF and (ii) LFTs can be used as surrogates of haemodynamics. Biochemical signs of cholestasis were associated with marked signs of systemic congestion and elevated right-sided filling pressure, while biochemical signs of liver cytolysis were associated with clinical signs of hypoperfusion. Cardiohepatic dysfunction was associated with increased long-term mortality.

Heart failure-induced cholestasis

In the present study, abnormal plasma AP (alone or in conjunction with abnormal transaminase levels) was seen in 20% of ADHF patients at baseline. High levels of AP at baseline were associated with clinical and biochemical signs of marked systemic congestion and elevated right-sided filling pressure, including peripheral oedema, ascites, tricuspid regurgitation, and high plasma levels of

Table 2 Demographic characteristics, medical history, signs, and symptoms at admission, drugs before admission and mortality depending on normal/abnormal values of liver function tests

	Normal AP	Abnormal AP	P-value	Normal ALT and AST	Abnormal ALT and/or AST	P-value
<i>n</i>	894	240		716	418	
Age (years)	66.8	66.2	0.450	66.9	66.2	0.297
Weight (kg)	79.2	79.3	0.943	79.7	78.4	0.206
Height (cm)	169	170	0.020	169	169	0.445
Male (%)	70.8	75.8	0.145	71.7	72.2	0.838
Caucasian (%)	94.6	94.6	> 0.999	93.7	96.2	0.101
Clinical signs at baseline						
SBP (mmHg)	117	114	0.015	117	114	0.010
DBP (mmHg)	71	70	0.196	71	70	0.446
HR (b.p.m.)	83	83	0.955	81	87	<0.001
Peripheral oedema (%)	65.4	78.8	<0.001	71.2	63.2	0.005
Ascites (%)	17.3	31.7	<0.001	22.2	17.1	0.047
Cold extremities (%)	20.7	25.8	0.094	19.6	25.6	0.021
Biochemical parameters at baseline (median)						
ALT (IU/L)	26.0	31.5	<0.001	21.0	59.0	<0.001
AST (IU/L)	28.0	83.0	<0.001	23.0	60.0	<0.001
AP (IU/L)	83.0	173.5	0.001	90.0	101.0	<0.001
Creatinine (μ M/L)	120.0	143.2	<0.001	123.4	127.4	0.289
BNP (pg/mL)	1027	1606	<0.001	1070	1341	<0.001
Cardiovascular history (%)						
Previous CHF	88.7	89.2	0.909	92.9	81.8	<0.001
Previous MI	68.9	67.9	0.814	68.2	69.6	0.642
Hypertension	64.1	59.2	0.175	62.9	63.4	0.899
Atrial fibrillation/flutter	46.5	53.3	0.069	50.1	44.3	0.057
Diabetes mellitus	33.1	40.0	0.047	34.1	35.4	0.651
Initial hospitalization characteristics (%)						
Worsening HF	79.3	81.3	0.528	88.3	65.1	<0.001
AMI	18.6	11.3	0.002	8.8	31.1	<0.001
LVEF	24.0	23.3	0.054	24.1	23.5	0.070
Tricuspid regurgitation	46.0	53.3	0.049	51.7	40.4	<0.001
Cardiovascular medications at admission (%)						
ACE-I/ARB use	72.2	65.4	0.046	73.5	66.0	0.008
BB use	51.8	44.2	0.006	53.6	44.3	0.003
All-cause mortality (%)						
At 31 days	11.1	14.2	0.213	8.3	17.7	<0.001
At 180 days	23.5	33.8	0.002	22.1	31.8	<0.001

n, 1134; ACE-I, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ALT, alanine transaminase; AMI, acute myocardial infarction during current admission; AP, alkaline phosphatase; ARB, angiotensin receptor blocker; AST, aspartate transaminase; BB, beta-blocker; BNP, B-type natriuretic peptide; CHF, chronic heart failure; DBP, diastolic blood pressure; HR, heart rate; LVEF, left ventricular ejection fraction; MI, myocardial infarction; NS, not significant; SBP, systolic blood pressure.

Abnormal LFTs are defined in Table 1.

creatinine and BNP. Our results are in line with studies showing that biochemical markers of cholestasis, including bilirubin, γ -glutamyl transpeptidase, or AP, are increased in the plasma of patients with elevated central venous pressure¹³ or severe tricuspid regurgitation.⁷

The mechanism by which systemic congestion and elevated right-sided filling pressure may alter biochemical markers of cholestasis remains uncertain. In ADHF patients, the marked increase in the vena cava and centrilobular pressure is transmitted back to liver sinusoids (Figure 3).^{18–20} It is highly likely that congestion in

Table 3 Multi-variate analysis of factors that predicted abnormal alkaline phosphatase

	OR	Lower CI	Upper CI	P-value
Ascites (yes/no)	1.808	1.276	2.561	0.002
Peripheral oedema (yes/no)	1.724	1.276	2.561	0.001
Diabetes mellitus (yes/no)	1.460	1.067	1.998	0.018
BNP (pg/mL per 100)	1.026	1.014	1.032	<0.0001
Creatinine (μ M/L)	1.004	1.001	1.006	0.002
SBP (mmHg)	0.989	0.980	0.997	0.008

AP, alkaline phosphatase; ALT, alanine transaminase; AST, aspartate transaminase; BNP, B-type natriuretic peptide; CI, confidence interval; MI, myocardial infarction; OR, odds ratio; SBP, systolic blood pressure.
Of note, AST and ALT were excluded from this analysis.

Table 4 Multi-variate analysis of factors that predicted abnormal alanine transaminase and/or abnormal aspartate transaminase

	OR	Lower CI	Upper CI	P-value
Acute MI during current admission (yes/no)	3.138	2.010	4.899	<0.0001
BNP (pg/mL per 100)	1.020	1.011	1.028	<0.0001
HR (b.p.m.)	1.018	1.010	1.026	<0.0001
SBP (mmHg)	0.990	0.983	0.998	0.010
Beta-blocker at admission (yes/no)	0.690	0.526	0.905	0.007
Worsening heart failure during current admission (yes/no)	0.395	0.263	0.595	<0.0001

HR, heart rate; MI, myocardial infarction.
Of note, AP was excluded from this analysis.

liver sinusoids would compress any collapsible structure within the lobule, including bile canaliculi and ductules. Raised hydrostatic pressure in liver sinusoids has been shown to increase the size of liver cells;¹⁹ the latter might further compress bile canaliculi. Those phenomena, named the 'starling resistor'²¹ in various organs such the lung and the brain, are suggested, in the present study to also apply in the liver. Compression of bile ducts in the way described might compromise bile flow and direct bile production (including AP) towards the blood. The deterioration of creatinine in our patients with elevated AP (and not in patients with elevated transaminase) is in line with an increased venous congestion.^{22,23} Hence, our study strongly suggests that AP is a biological marker of liver congestion and of the extent of right-sided filling pressure in ADHF patients.

Our data suggest that abnormal AP did not affect the short-term outcome. This is consistent with various studies showing that the extent of systemic congestion, including the increase in body weight²⁴ or elevated levels of central venous pressure,²⁵ at admission for ADHF, did not affect in-hospital mortality but rather the rate of rehospitalization. Our study found that decreased AP paralleled a decrease in BNP. This may be interpreted as an indication that improvement in heart function and in liver congestion might lead to reopening of the biliary tract and to reductions in AP plasma levels. Extending that reasoning, our new data suggest that plasma AP levels in ADHF patients mostly reflect bile duct compression or decompression and not cell death. It is therefore understandable that AP levels had no influence on short-term survival.

Heart failure-induced liver cytolysis

In accordance with previous reports, our study shows that elevated levels of transaminases resolve rapidly in response to intensive medical therapy based on inotropes.¹⁵ Elevated plasma levels of transaminases typically result from a leak of ALT and/or AST from damaged hepatocytes into the bloodstream. In the present study, AST and ALT showed a rapid normalization within the first 5 days, with a more rapid plasma reduction for AST than for ALT, as previously described.⁸ However, as shown in Table 6, the decline in transaminases is not always indicative of liver recovery and good outcome.

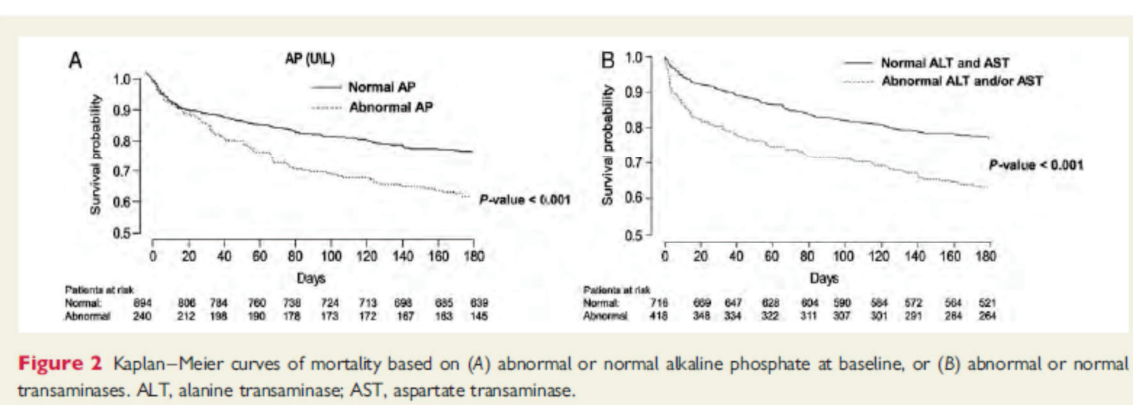


Figure 2 Kaplan-Meier curves of mortality based on (A) abnormal or normal alkaline phosphatase at baseline, or (B) abnormal or normal transaminases. ALT, alanine transaminase; AST, aspartate transaminase.

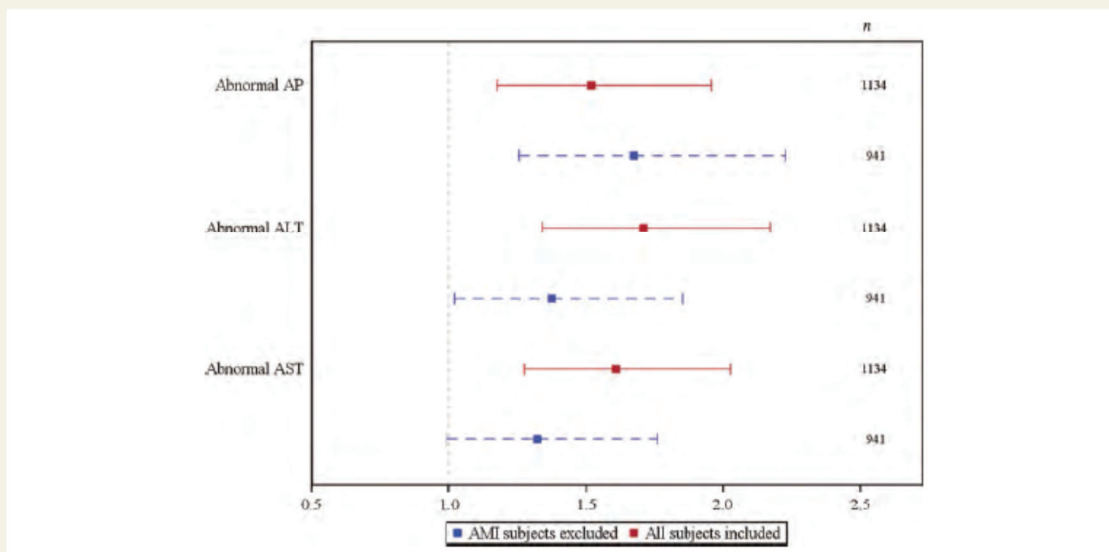


Figure 3 Log-rank analysis of 180-day mortality, acute myocardial infarction excluded or not. $P < 0.001$ for AP, $P = 0.035$ for ALT, $P = 0.07$ for AST.

Table 5 Additive values of abnormal transaminases and abnormal alkaline phosphatase on a short- and long-term outcome

	AST and ALT normal	AST and/or ALT abnormal
30-day mortality		
AP (%)		
Normal	46/587 (7.8)	53/307 (17.3)
Abnormal	13/129 (10.0)	21/111 (18.9)
180-day mortality		
AP (%)		
Normal	118/587 (20.1)	92/307 (30.0)
Abnormal	40/129 (31.0)	41/111 (36.9)

In our study, a profile of abnormal transaminase elevation was associated with signs of hypoperfusion, including hypotension, tachycardia, and cold extremities. This is consistent with previous reports^{9,26} showing that hepatic cytolysis is related to hypoperfusion and/or hypooxygenation of the liver cells of the centrilobular region ("nutmeg liver") that are the more distant from the dual circulatory supply of the hepatic artery and portal veins (Figure 4). We think it likely therefore that elevated levels of transaminases reflected liver ischaemia secondary to hypoperfusion caused by rapid deterioration in cardiovascular function. This conjecture is supported by the unfavourable short-term prognosis associated with abnormal transaminases in the present study.

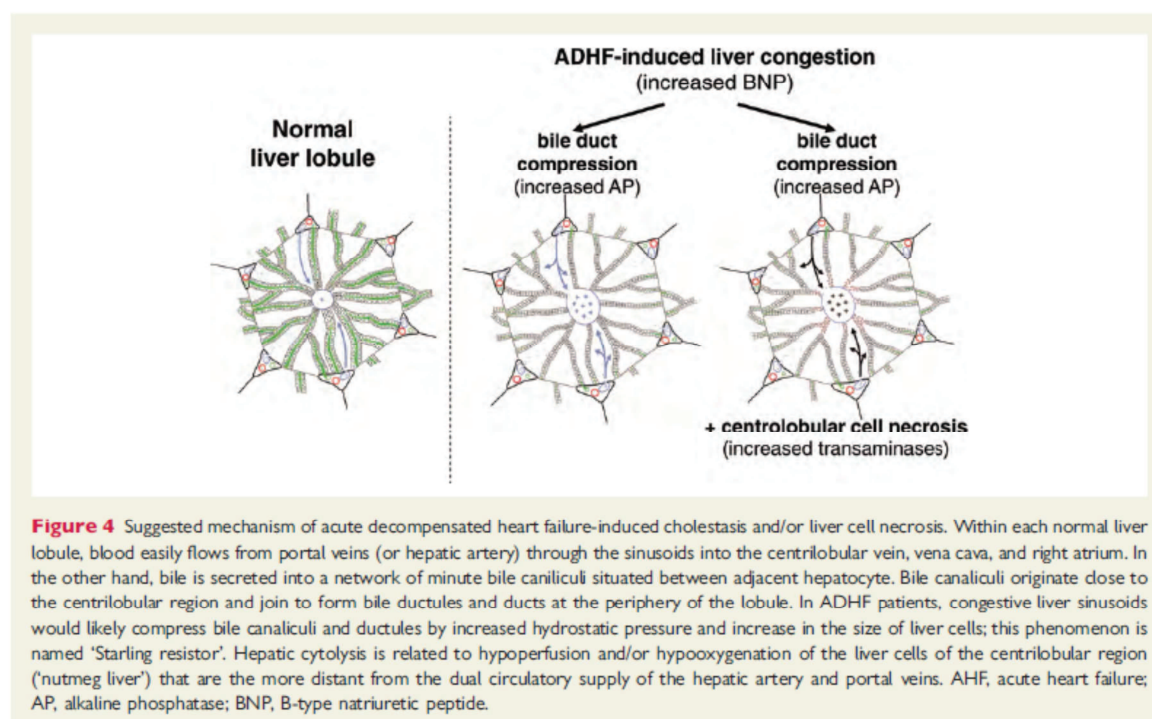
Table 6 Effect of change of liver function tests from baseline to Day 5 on 180-day mortality

	Alive	Died
AP (n = 883) (%)		
Decrease	319 (73.8)	113 (26.2)
Increase	373 (82.7)	78 (17.3)
Log-rank $P = 0.001$		
ALT (n = 883) (%)		
Decrease	350 (76.3)	109 (23.8)
Increase	342 (80.7)	82 (19.3)
Log-rank $P = 0.111$		
AST (n = 883) (%)		
Decrease	362 (78.7)	98 (21.3)
Increase	330 (78.0)	93 (22.0)
Log-rank $P = 0.792$		

ALT, alanine transaminase; AP, alkaline phosphatase; AST, aspartate transaminase. Subjects who have Day 5 ALT, AST, and AP assessment are included to the analysis.

Liver function tests and long-term prognosis

Acute decompensated heart failure patients requiring inotrope treatment represent a critically ill group of patients with high short- and long-term mortality rates. Many predictive factors



have been described that aid risk stratification of patients and decision-making for 'invasive' treatment options (cardiac resynchronization therapy, left ventricular assist devices, transplantation, etc.). The present study shows that impaired hepatic biochemistry was associated with a 50% increase in the 180-day mortality rate (~30% absolute mortality in ADHF patients with altered LFTs compared with 20% absolute mortality in patients with normal LFTs) and should be tested as an additional risk factor of poor outcome. High levels of AP and/or transaminases likely reflected the severity of the underlying right-sided and/or left-sided HF. Acute myocardial infarction—more prevalent in the group of patients with elevated transaminases—may have interacted with those results. In our examination of this matter, the prognostic value of abnormal ALT—but not abnormal AST—persisted independently of the acute myocardial infarction status.

Whether the severity of liver damage influences by itself the prognosis, or only reflects the severity of the HF remains still unclear.

Limitations

This is a retrospective analysis based on a cohort of patients that did not represent the entire ADHF population.²⁷ Patients with severe liver injury were excluded from SURVIVE. Furthermore, invasive haemodynamic data and liver imaging tests were not available. Concerning the panel of LFTs, unfortunately other markers of liver function, such as bilirubin, albumin, or prothrombin time were not measured. Cholestasis, though, is followed by the increase in bilirubin or AP as well. Measuring prothrombin time

may also be confusing in patients receiving anticoagulants. This trial may boost future prospective trials to compare the changes in all LFTs along with haemodynamic and imaging techniques in AHF patients.

Clinical implications

Measurements of LFTs should be recommended in the early phase of ADHF management. Abnormal LFTs signify the presence of cardiohepatic syndromes and, most importantly, indicate the mechanism of liver injury and of its related heart dysfunction: liver congestion related to 'backward' HF in case of elevated AP and/or liver ischaemia related to 'forward' HF in case of elevated transaminases. Abnormal LFTs may therefore offer a guide to the most appropriate management of ADHF patients. Priority should therefore be directed towards reducing congestion in cases of increased AP and/or towards improving perfusion in cases of increased transaminases. Abnormal LFTs are also indicative of an unfavourable long-term outcome and this knowledge may inform future treatment strategies.

In summary, the present study describes cardiohepatic dysfunction in about half of patients presenting with ADHF that required inotrope treatment. Cardiohepatic syndromes share some common pathophysiological mechanisms with cardiorenal syndromes, such as the increase in venous congestion and/or reduced cardiac output leading to the worsening of renal function.³ Our study further shows that high levels of transaminases were associated with a short-term overmortality that was not seen with increased AP. Future studies should give attention to the

place of cardiohepatic syndromes, including the use of liver biomarkers, in the diagnosis and the management of ADHF.

Supplementary material

Supplementary material is available at *European Heart Journal* online.

Acknowledgements

We thank Bidan Huang for her help in statistical analysis, Peter Hughes for a final editing, Prof. Durand and Dr Francoz (both from Beaujon Hospital) for critical advice, Mrs Rajja Vaheeri for logistical support and Faïza Caste for drawing Figure 4.

Funding

SURVIVE study was sponsored by Abbott and Orion Pharma.

Conflict of interest: J.P. and A.M. received lecture fees from Orion Pharma. M.K. is partly and P.P. is fully employed by Orion Pharma. D.C. is employed by Abbott laboratories.

References

- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwinger J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeher A. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;**33**:1787–1847.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michel K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:1–90.
- Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**:1527–1539.
- Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, Bellomo R, Berl T, Bobek I, Cruz DN, Daliento L, Davenport A, Haapio M, Hillege H, House AA, Katz N, Maisel A, Mankad S, Zanco P, Mebazaa A, Palazzuoli A, Ronco F, Shaw A, Sheinfeld G, Soni S, Vesco G, Zamperetti N, Ponikowski P. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010;**31**:703–711.
- Jessup M, Costanzo MR. The cardiorenal syndrome: do we need a change of strategy or a change of tactics? *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:597–599.
- Nachritz JE, Slobodin G, Lewis RJ, Zukerman E, Yeshurun D. Heart diseases affecting the liver and liver diseases affecting the heart. *Am Heart J* 2000;**140**:111–120.
- Lau GT, Tan HC, Kritharides L. Type of liver dysfunction in heart failure and its relation to the severity of tricuspid regurgitation. *Am J Cardiol* 2002;**90**:1405–1409.
- Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ* 2005;**172**:367–379.
- Aradi JM Jr, Moore GW, Hutchins GM. Hepatic morphology in cardiac dysfunction: a clinicopathologic study of 1000 subjects at autopsy. *Am J Pathol* 1981;**104**:159–166.
- Batin P, Wickens M, McEntegart D, Fullwood L, Cowley AJ. The importance of abnormalities of liver function tests in predicting mortality in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1995;**16**:1613–1618.
- Zannad F, Mebazaa A, Juilliere Y, Cohen-Solal A, Guize L, Alla F, Rouge P, Blin P, Barlet MH, Paolozzi L, Vincent C, Desnos M, Sami K. Clinical profile, contemporary management and one-year mortality in patients with severe acute heart failure syndromes: the EFICA study. *Eur J Heart Fail* 2006;**8**:697–705.
- Allen LA, Felker GM, Pocock S, McMurray JJ, Pfeffer MA, Swedberg K, Wang D, Yusuf S, Michelson EL, Granger CB. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Eur J Heart Fail* 2009;**11**:170–177.
- van Deursen VM, Damman K, Hillege HL, van Beek AP, van Veldhuisen DJ, Voors AA. Abnormal liver function in relation to hemodynamic profile in heart failure patients. *J Card Fail* 2010;**16**:84–90.
- Henrion J, Schapira M, Luwaert R, Colin L, Delannoy A, Heller FR. Hypoxic hepatitis: clinical and hemodynamic study in 142 consecutive cases. *Medicine (Baltimore)* 2003;**82**:392–406.
- Denis C, De Kerguenec C, Barnau J, Beauvais F, Cohen-Solal A. Acute hypoxic hepatitis ('liver shock'): still a frequently overlooked cardiological diagnosis. *Eur J Heart Fail* 2004;**6**:561–565.
- Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, Thakkar R, Padley RJ, Poder P, Kivikko M. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA* 2007;**297**:1883–1891.
- Cohen-Solal A, Logeart D, Huang B, Cai D, Nieminen MS, Mebazaa A. Lowered B-type natriuretic peptide in response to levosimendan or dobutamine treatment is associated with improved survival in patients with severe acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:2343–2348.
- Pare P. The liver. In Thomson BR, Shaffer EA, eds. *First Principles of Gastroenterology*. 5th ed. Toronto; 2009. p491–680.
- Trowell OA. The experimental production of watery vacuolation of the liver. *J Physiol* 1946;**105**:268–297.
- Ghaferi AA, Hutchins GM. Progression of liver pathology in patients undergoing the Fontan procedure: chronic passive congestion, cardiac cirrhosis, hepatic adenoma, and hepatocellular carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;**129**:1348–1352.
- Bertram CD. The dynamics of collapsible tubes. *Symp Soc Exp Biol* 1995;**49**:253–264.
- Damman K, Voors AA, Hillege H, Navis G, Lechat P, van Veldhuisen DJ, Dargie HJ. Congestion in chronic systolic heart failure is related to renal dysfunction and increased mortality. *Eur J Heart Fail* 2010;**12**:974–982.
- Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, Young JB, Tang WH. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:589–596.
- Blair JE, Khan S, Konstam MA, Swedberg K, Zannad F, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Udelson JE, Zimmer CA, Ouyang J, Chen CF, Gheorghiadu M. Weight changes after hospitalization for worsening heart failure and subsequent re-hospitalization and mortality in the EVEREST trial. *Eur Heart J* 2009;**30**:1666–1673.
- Uthoff H, Thalhammer C, Potocki M, Reichlin T, Noveanu M, Aschwanden M, Staub D, Arenja N, Socrates T, Twerenbold R, Mutschmann-Sanchez S, Heinisch C, Jaeger KA, Mebazaa A, Mueller C. Central venous pressure at emergency room presentation predicts cardiac rehospitalization in patients with decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010;**12**:469–476.
- Giallourakis CC, Rosenberg PM, Friedman LS. The liver in heart failure. *Clin Liver Dis* 2002;**6**:947–967.
- Follath F, Yilmaz MB, Delgado JF, Parissis JT, Porcher R, Gayat E, Burrows N, McLean A, Vilas-Boas F, Mebazaa A. Clinical presentation, management and outcomes in the Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment (ALARM-HF). *Intensive Care Med* 2011;**37**:619–626.

Conclusions et Perspectives

Ce travail de thèse a permis dans un premier temps de mieux appréhender l'épidémiologie de l'ICA en France. OFICA est le plus important observatoire national sur l'ICA. Dans cette étude nous avons observé que le premier contact médical était le médecin de famille. La population était âgée, avec de nombreuses co-morbidités comme le diabète et l'hypertension artérielle, l'insuffisance rénale. Les facteurs de décompensation les plus fréquents étaient l'infection suivie des troubles du rythme auriculaire. La mortalité était importante de 8.2% en intra hospitalier, tous tableaux cliniques confondus. La durée d'hospitalisation moyenne était assez longue de 13 jours. Fait important, cette étude a permis de mettre en évidence des facteurs prédictifs de mortalité : l'âge, la pression artérielle systolique et la créatininémie à l'admission. Les résultats de cet observatoire permettront dans l'avenir, avec les résultats d'autres registres, de stratifier le risque des patients ICA dès l'arrivée aux urgences et ainsi décider de la meilleure prise en charge thérapeutique. D'autre part, cette étude permet une nouvelle fois de confirmer que les guidelines des sociétés savantes sur le traitement de l'IC ne sont pas suivis. Dans cette étude, 25% des patients n'avaient pas d'IEC et 30% des patients sortaient de l'hôpital sans bêtabloqueurs. Ceci témoigne qu'il reste encore des progrès à faire pour améliorer la prise en charge de ces patients afin de réduire non seulement la mortalité mais surtout le nombre de réhospitalisations qui reste fréquent et qui pénalise le pronostic et la qualité de vie de ces patients. Si la prise en charge hospitalière en aigue ne permet pas d'adapter les thérapeutiques au long cours, il est très probable qu'une prise en charge ambulatoire par des équipes spécialisées en IC permettrait une meilleure adaptation du traitement mais aussi une prise en charge éducative des patients et de leur entourage. Une des perspectives de ce travail de thèse est d'ailleurs d'évaluer l'effet d'une prise en charge en unité ambulatoire d'IC sur l'optimisation des traitements et leur effet sur la qualité de vie des patients ICC. Nous avons créé un centre d'éducation thérapeutique des patient ICC au CHU de Besançon en 2004, 700 patients ont pu déjà en bénéficier.

Dans le deuxième volet de ce travail, nous avons évalué la valeur diagnostique et pronostique de tous les peptides natriurétiques (BNP, proBNP, NT-proBNP et MR-proANP) dans l'ICA chez des patients hospitalisés pour dyspnée aigue. Cette étude a montré que les 4 peptides natriurétiques étudiés avaient une valeur diagnostique aussi bonne que le plus performant, le BNP. Sur le plan pronostique, à court terme, le BNP était prédictif de la mortalité. A 5 ans, nous avons mis en évidence qu'une concentration basse de MR-proANP à l'admission était associée à une meilleure survie. Ce dernier résultat n'a pas d'explication bien claire. Il pourrait soit s'expliquer par la bonne stabilité biologique du MR-proANP par rapport aux autres peptides natriurétiques¹²³. Une autre explication est que le MRproANP est un peptide sécrété par l'oreillette qui pourrait être un marqueur de la taille de l'oreillette. Ainsi nos résultats suggèrent que les taux les plus élevés de MR-proANP chez les ICA pourraient être en rapport avec une dilatation d'une ou des 2 oreillettes ; la dilatation auriculaire est reconnue comme étant un facteur prédictif de mortalité à long terme, et de chronicité¹²⁴. Dans notre étude nous n'avions pas de données échocardiographiques nous permettant d'évaluer la taille des oreillettes. L'augmentation de la sécrétion de MR-proANP pourrait être aussi favorisée par la survenue de troubles du rythme auriculaire eux-mêmes responsables d'un relargage d'ANP par l'oreillette. Une des perspectives de ce travail est d'évaluer l'intérêt de réaliser une échocardiographie aux urgences à l'arrivée des patients pour dyspnée. Cet examen permettrait d'aider le praticien à apprécier le niveau de congestion et de faire le diagnostic d'ICA (et du mécanisme responsable de la décompensation), en particulier chez les patients avec un taux de BNP ou NT-proBNP en zone grise.

Alors que le rôle des peptides natriurétiques est établi dans le diagnostic de l'ICA chez des patients en dyspnée aigue, leur intérêt dans le pronostic est encore incertain. Le but final de l'utilisation des biomarqueurs reste de mettre en place une stratégie de «biomarker-guided therapy». Celle-ci n'a jamais été explorée dans l'ICA.

Afin d'identifier parmi les peptides natriurétiques, celui qui pourrait le mieux indiquer l'état du cœur, nous avons exploré la voie de production des peptides natriurétiques, en explorant plus particulièrement le rôle de la glycosylation. Nous avons pu montrer que la non-glycosylation du proBNP et l'activation de la furine étaient deux mécanismes très importants d'accélération de la production de peptides natriurétiques lors de l'ICA. On a pu également montrer que la production du NT-proBNP était beaucoup plus liée au niveau glycosylation du proBNP que ne l'est la production de BNP. Ces résultats suggèrent que les concentrations plasmatiques de NT-proBNP pourraient être beaucoup plus représentatives de l'amplitude de la défaillance cardiaque (et éventuellement du stretch myocardique) dans l'ICA que ne le serait le BNP. Ainsi, nos résultats suggèrent fortement d'utiliser le NT-proBNP pour toute étude future souhaitant explorer le concept de « biomarker-guided therapy » dans l'ICA.

Les microARN (miR) sont des modulateurs de l'expression des ARN messagers. La concentration plasmatique de 5 miRNAs a été étudiée dans l'ICA. Notre étude avait précisément pour objectifs d'évaluer les performances diagnostiques et pronostiques de 5 microARNs, miR-1/-21/-23/-126/-423-5p dans une cohorte de patients admis pour dyspnée aiguë. Nous avons choisi ces miRs en raison de leurs associations connues avec l'hypertrophie ventriculaire pour les miR-1/-23, l'angiogénèse pour miR-23/-126, l'apoptose pour miR-21/-23 et la fibrose myocardique pour miR-21. Nous avons aussi sélectionné miR-423-5p qui est surexprimé dans l'IC et dont les concentrations plasmatiques sont associées au diagnostic clinique d'ICC stable et d'ICA. Ce travail a montré que la valeur diagnostique des 5 miRNAs était faible, voire inexistant par rapport à celle du BNP. En revanche, un résultat intéressant est qu'un taux faible de miR-423-5p à l'admission était associé aux réhospitalisations pour IC. Ce résultat est à confirmer par d'autres études mais il montre déjà que de nouveaux biomarqueurs pourraient indiquer dès la première hospitalisation que le malade a de fortes chances de revenir à l'hôpital pour congestion cardiaque. Ceci peut donc permettre de sélectionner un groupe à risque pour lequel on pourra explorer l'impact d'explorations et de traitements plus agressifs voire d'un suivi très rapproché pour éviter cette nouvelle hospitalisation.

La réhospitalisation est liée le plus souvent à une aggravation générale de la congestion (prise de poids, dyspnée) mais aussi de la congestion d'organe tel que le rein et/ou le foie. Ce travail de thèse permet pour la première fois de décrire le syndrome cardio-hépatique et donne des pistes pour expliquer la survenue d'une dysfonction hépatique chez un patient en insuffisance cardiaque aiguë. Ces anomalies des marqueurs de la fonction hépatique ont été associées à des caractéristiques cliniques, biologiques et pronostiques, dont une surmortalité à court terme lorsque les transaminases étaient élevées, mais pas lorsque la phosphatase alcaline était augmentée. Un suivi des enzymes hépatiques comme des marqueurs rénaux peut permettre de suivre la congestion.

A la suite de ce travail de thèse, mes perspectives sont de deux ordres :

Je souhaite continuer d'explorer l'intérêt diagnostique des biomarqueurs pour différencier les ICA avec défaillance systolique ventriculaire gauche versus celles avec fonction systolique VG préservée. Cette étude a été financée par le contrat Européen FP7 « MEDIA ». Nous avons pratiqué une échocardiographie dans les 2 premières heures de l'admission de patients pour dyspnée aigue et nous avons collecté du plasma. Un grand nombre de patients a déjà été inclus, je dois principalement effectuer les analyses biochimiques et analyser les résultats.

Nous allons également explorer la voie de dégradation des peptides natriurétiques lors de l'ICA. Nous avons exploré la production des peptides natriurétiques en étudiant en particulier la glycosylation du proBNP et la furine mais, le métabolisme du BNP et du NT-proBNP est très peu connu. Nous avons débuté une analyse de l'activité de la NEP, décrite comme la voie principale de dégradation du BNP. Cette étude est importante car l'inhibition de la NEP est actuellement testée par plusieurs industriels comme anti-hypertenseur ou comme traitement de l'insuffisance cardiaque. Les premiers résultats effectués sur plusieurs centaines de patients de la cohorte « biomarcoeurs » montrent que l'activité de la NEP semble très liée aux concentrations plasmatiques de BNP.

Références bibliographiques

1. Ahmed A, Allman RM, Fonarow GC, Love TE, Zannad F, Dell'Italia LJ, White M, Gheorghiade M. Incident heart failure hospitalization and subsequent mortality in chronic heart failure: A propensity-matched study. *Journal of cardiac failure*. 2008;14:211-218
2. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, Skali H, McMurray JJV, Granger CB, Yusuf S, Swedberg K, Young JB, Michelson EL, Pfeffer MA, Mortality Investigators m. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2007;116:1482-1487
3. Fang J, Mensah GA, Croft JB, Keenan NL. Heart failure-related hospitalization in the u.s., 1979 to 2004. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52:428-434
4. Hugli O, Braun JE, Kim S, Pelletier AJ, Camargo CA. United states emergency department visits for acute decompensated heart failure, 1992 to 2001. *The American Journal of Cardiology*. 2005;96:1537-1542
5. Abraham WT, Fonarow GC, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, O'Connor CM, Sun JL, Yancy CW, Young JB. Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: Insights from the organized program to initiate lifesaving treatment in hospitalized patients with heart failure (optimize-hf). *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52:347-356
6. Fonarow GC, Adams KF, Jr., Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: Classification and regression tree analysis. *Jama*. 2005;293:572-580
7. Gheorghiade M, Pang PS. Acute heart failure syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53:557-573
8. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: The framingham study. *New England Journal of Medicine*. 1971;285:1441-1446
9. ERIKSSON H, CAIDAUL K, LARSSON B, OHLSON L-O, WELIN L, WILHELMSEN L, SVÄRDSUDD K. Cardiac and pulmonary causes of dyspnoea—validation of a scoring test for clinical-epidemiological use: The study of men born in 1913. *European Heart Journal*. 1987;8:1007-1014
10. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Lévy S, Linde C, Lopez-Sendon J-L, Nieminen MS, Piérard L, Remme WJ. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: Executive summary (update 2005): The task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the european society of cardiology. *European Heart Journal*. 2005;26:1115-1140
11. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey Jr DE, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJV, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WHW, Tsai EJ, Wilkoff BL. 2013 accf/aha guideline for the management of heart failure: A report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62:e147-e239
12. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circulation Research*. 2013;113:646-659
13. Members ATF, McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GYH, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A, Guidelines ECFP, Reviewers D. Esc guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the

- European society of cardiology. Developed in collaboration with the heart failure association (hfa) of the esc. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14:803-869
14. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *European Heart Journal*. 2011;32:670-679
 15. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine*. 2006;355:251-259
 16. Laribi S, Aouba A, Nikolaou M, Lassus J, Cohen-Solal A, Plaisance P, Pavillon G, Jois P, Fonarow GC, Joula E, Mebazaa A, network atG. Trends in death attributed to heart failure over the past two decades in Europe. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14:234-239
 17. MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, Chalmers JWT, Boyd J, Finlayson A, Redpath A, Pell JP, McMurray JJV. Evidence of improving prognosis in heart failure: Trends in case fatality in 66 547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation*. 2000;102:1126-1131
 18. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJV. The current cost of heart failure to the national health service in the UK. *European Journal of Heart Failure*. 2002;4:361-371
 19. Members ATF, Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K, Guidelines ESCP, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Reviewers D, Auricchio A, Bax J, Böhm M, Corrà U, della Bella P, Elliott PM, Follath F, Gheorghiade M, Hasin Y, Hernborg A, Jaarsma T, Komajda M, Kornowski R, Piepoli M, Prendergast B, Tavazzi L, Vachieri J-L, Verheugt FWA, Zannad F. Esc guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European society of cardiology. Developed in collaboration with the heart failure association of the esc (hfa) and endorsed by the European society of intensive care medicine (esicm). *European Journal of Heart Failure*. 2008;10:933-989
 20. Weber KT. Extracellular matrix remodeling in heart failure: A role for de novo angiotensin II generation. *Circulation*. 1997;96:4065-4082
 21. Eghbali M, Tomek R, Woods C, Bhambi B. Cardiac fibroblasts are predisposed to convert into myocyte phenotype: Specific effect of transforming growth factor beta. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1991;88:795-799
 22. Spinale FG. Matrix metalloproteinases: Regulation and dysregulation in the failing heart. *Circulation Research*. 2002;90:520-530
 23. Jugdutt BI. Ventricular remodeling after infarction and the extracellular collagen matrix: When is enough enough? *Circulation*. 2003;108:1395-1403
 24. Schroen B, Heymans S, Sharma U, Blankesteijn WM, Pokharel S, Cleutjens JPM, Porter JG, Evelo CTA, Duisters R, van Leeuwen REW, Janssen BJA, Debets JJM, Smits JFM, Daemen MJAP, Crijns HJGM, Bornstein P, Pinto YM. Thrombospondin-2 is essential for myocardial matrix integrity: Increased expression identifies failure-prone cardiac hypertrophy. *Circulation Research*. 2004;95:515-522
 25. Tsybouleva N, Zhang L, Chen S, Patel R, Lutucuta S, Nemoto S, DeFreitas G, Entman M, Carabello BA, Roberts R, Marian AJ. Aldosterone, through novel signaling proteins, is a fundamental molecular bridge between the genetic defect and the cardiac phenotype of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2004;109:1284-1291
 26. Zannad F. Aldosterone and heart failure. *European Heart Journal*. 1995;16:98-102
 27. Zannad F, Radauceanu A. Effect of MR blockade on collagen formation and cardiovascular disease with a specific emphasis on heart failure. *Heart Fail Rev*. 2005;10:71-78
 28. Rocha R, Martin-Berger CL, Yang P, Scherrer R, Delyani J, McMahon E. Selective aldosterone blockade prevents angiotensin II/salt-induced vascular inflammation in the rat heart. *Endocrinology*. 2002;143:4828-4836

29. Azibani F, Benard L, Schlossarek S, Merval R, Tournoux F, Fazal L, Polidano E, Launay J-M, Carrier L, Chatziantoniou C, Samuel J-L, Delcayre C. Aldosterone inhibits antifibrotic factors in mouse hypertensive heart. *Hypertension*. 2012;59:1179-1187
30. O'Donoghue M, Braunwald E. Natriuretic peptides in heart failure: Should therapy be guided by bnp levels? *Nature reviews. Cardiology*. 2010;7:13-20
31. Feng JA, Perry G, Mori T, Hayashi T, Oparil S, Chen Y-F. Pressure-independent enhancement of cardiac hypertrophy in atrial natriuretic peptide-deficient mice. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2003;30:343-349
32. Knowles JW, Esposito G, Mao L, Hagaman JR, Fox JE, Smithies O, Rockman HA, Maeda N. Pressure-independent enhancement of cardiac hypertrophy in natriuretic peptide receptor a-deficient mice. *The Journal of Clinical Investigation*. 2001;107:975-984
33. Holtwick R, van Eickels M, Skryabin BV, Baba HA, Bubikat A, Begrow F, Schneider MD, Garbers DL, Kuhn M. Pressure-independent cardiac hypertrophy in mice with cardiomyocyte-restricted inactivation of the atrial natriuretic peptide receptor guanylyl cyclase-a. *The Journal of Clinical Investigation*. 2003;111:1399-1407
34. Isnard R, Carayon A, Eurin J, Maistre G, Bouanani N, Barthelemy C, Crozatier B, Komajda M, Legrand JC. Glomerular atrial natriuretic factor receptors in experimental congestive heart failure. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. 1993;265:H923-H928
35. Gardner DG, Chen S, Glenn DJ, Grigsby CL. Molecular biology of the natriuretic peptide system: Implications for physiology and hypertension. *Hypertension*. 2007;49:419-426
36. Richards AM. Natriuretic peptides: Update on peptide release, bioactivity, and clinical use. *Hypertension*. 2007;50:25-30
37. Horio T, Nishikimi T, Yoshihara F, Matsuo H, Takishita S, Kangawa K. Inhibitory regulation of hypertrophy by endogenous atrial natriuretic peptide in cultured cardiac myocytes. *Hypertension*. 2000;35:19-24
38. Tokudome T, Horio T, Kishimoto I, Soeki T, Mori K, Kawano Y, Kohno M, Garbers DL, Nakao K, Kangawa K. Calcineurin-nuclear factor of activated t cells pathway-dependent cardiac remodeling in mice deficient in guanylyl cyclase a, a receptor for atrial and brain natriuretic peptides. *Circulation*. 2005;111:3095-3104
39. Klaiber M, Kruse M, Völker K, Schröter J, Feil R, Freichel M, Gerling A, Feil S, Dietrich A, Londoño J, Baba H, Abramowitz J, Birnbaumer L, Penninger J, Pongs O, Kuhn M. Novel insights into the mechanisms mediating the local antihypertrophic effects of cardiac atrial natriuretic peptide: Role of cgmp-dependent protein kinase and rgs2. *Basic Res Cardiol*. 2010;105:583-595
40. Tokudome T, Kishimoto I, Horio T, Arai Y, Schwenke DO, Hino J, Okano I, Kawano Y, Kohno M, Miyazato M, Nakao K, Kangawa K. Regulator of g-protein signaling subtype 4 mediates antihypertrophic effect of locally secreted natriuretic peptides in the heart. *Circulation*. 2008;117:2329-2339
41. Kuhn M, xF, Iker K, Schwarz K, Carbajo-Lozoya J, Fl, gel U, Jacoby C, Stypmann J, rg, van Eickels M, Gambaryan S, Hartmann M, Werner M, Wieland T, Schrader J, xFc, rgen, Baba HA. The natriuretic peptide/guanylyl cyclase-a system functions as a stress-responsive regulator of angiogenesis in mice. *The Journal of Clinical Investigation*. 2009;119:2019-2030
42. Mitrovic V, Lüss H, Nitsche K, Forssmann K, Maronde E, Fricke K, Forssmann W-G, Meyer M. Effects of the renal natriuretic peptide urodilatin (ularitide) in patients with decompensated chronic heart failure: A double-blind, placebo-controlled, ascending-dose trial. *American heart journal*. 2005;150:1239.e1231-1239.e1238
43. Ignarro LJ. Biosynthesis and metabolism of endothelium-derived nitric oxide. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 1990;30:535-560
44. Kojda G, Kottenberg K. Regulation of basal myocardial function by no. *Cardiovascular Research*. 1999;41:514-523

45. Méry PF, Pavoine C, Belhassen L, Pecker F, Fischmeister R. Nitric oxide regulates cardiac Ca^{2+} current. Involvement of cGMP-inhibited and cGMP-stimulated phosphodiesterases through guanylyl cyclase activation. *Journal of Biological Chemistry*. 1993;268:26286-26295
46. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, Bellomo R, Berl T, Bobek I, Cruz DN, Daliento L, Davenport A, Haapio M, Hillege H, House AA, Katz N, Maisel A, Mankad S, Zanco P, Mebazaa A, Palazzuoli A, Ronco F, Shaw A, Sheinfeld G, Soni S, Vescovo G, Zamperetti N, Ponikowski P, group ftADQIc. Cardio-renal syndromes: Report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *European Heart Journal*. 2010;31:703-711
47. Samsky MD, Patel CB, DeWald TA, Smith AD, Felker GM, Rogers JG, Hernandez AF. Cardiohepatic interactions in heart failure: An overview and clinical implications. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61:2397-2405
48. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: A guide for clinicians. *Canadian Medical Association Journal*. 2005;172:367-379
49. Poelzl G, Ess M, Mussner-Seeber C, Pachinger O, Frick M, Ulmer H. Liver dysfunction in chronic heart failure: Prevalence, characteristics and prognostic significance. *European Journal of Clinical Investigation*. 2012;42:153-163
50. Ruttman E, Brant LJ, Concin H, Diem G, Rapp K, Ulmer H, Monitoring tVH, Group PPS. Γ -glutamyltransferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality: An epidemiological investigation in a cohort of 163 944 austrian adults. *Circulation*. 2005;112:2130-2137
51. Allen LA, Felker GM, Pocock S, McMurray JJV, Pfeffer MA, Swedberg K, Wang D, Yusuf S, Michelson EL, Granger CB. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: Data from the candesartan in heart failure: Assessment of reduction in mortality and morbidity (charm) program. *European Journal of Heart Failure*. 2009;11:170-177
52. Isnard R, Lechat P, Kalotka H, Chikr H, Fitoussi S, Salloum J, Golmard J-L, Thomas D, Komajda M. Muscular blood flow response to submaximal leg exercise in normal subjects and in patients with heart failure. *Journal of Applied Physiology*. 1996;81:2571-2579
53. Marantz PR, Tobin JN, Wassertheil-Smoller S, Steingart RM, Wexler JP, Budner N, Lense L, Wachspress J. The relationship between left ventricular systolic function and congestive heart failure diagnosed by clinical criteria. *Circulation*. 1988;77:607-612
54. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola V-P, Hochadel M, Komajda M, Lassus J, Lopez-Sendon JL, Ponikowski P, Tavazzi L. Euroheart failure survey ii (ehfs ii): A survey on hospitalized acute heart failure patients: Description of population. *European Heart Journal*. 2006;27:2725-2736
55. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, Fruhwald F, Gullestad L, Logeart D, Metra M, Parissis J, Persson H, Ponikowski P, Rauchhaus M, Voors A, Nielsen OW, Zannad F, Tavazzi L. Euroobservational research programme: The heart failure pilot survey (esc-hf pilot). *European Journal of Heart Failure*. 2010;12:1076-1084
56. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: A report from the acute decompensated heart failure national registry (adhere) database. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47:76-84
57. Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, et al. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *Jama*. 2006;296:2217-2226
58. Oliva F, Mortara A, Cacciatore G, Chinaglia A, Di Lenarda A, Gorini M, Metra M, Senni M, Maggioni AP, Tavazzi L, Investigators otbotI-HO. Acute heart failure patient profiles, management and in-hospital outcome: Results of the italian registry on heart failure outcome. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14:1208-1217

59. Zannad F, Briancon S, Juilliere Y, Mertes PM, Villemot JP, Alla F, Virion JM. Incidence, clinical and etiologic features, and outcomes of advanced chronic heart failure: The epical study. *Epidemiologie de l'insuffisance cardiaque avancee en lorraine. J Am Coll Cardiol.* 1999;33:734-742
60. Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P, Barsuk JH, Blair JEA, Cleland JG, Dickstein K, Drazner MH, Fonarow GC, Jaarsma T, Jondeau G, Sendon JL, Mebazaa A, Metra M, Nieminen M, Pang PS, Seferovic P, Stevenson LW, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Anker SD, Rhodes A, McMurray JJV, Filippatos G. Assessing and grading congestion in acute heart failure: A scientific statement from the acute heart failure committee of the heart failure association of the european society of cardiology and endorsed by the european society of intensive care medicine. *European Journal of Heart Failure.* 2010;12:423-433
61. Braunwald E. Preface. *Heart Failure Clinics.* 2009;5:xiii-xiv
62. Atkinson AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, DeMets DL, Downing GJ, Hoth DF, Oates JA, Peck CC, Schooley RT, Spilker BA, Woodcock J, Zeger SL. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework*. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69:89-95
63. Emdin M, Vittorini S, Passino C, Clerico A. Old and new biomarkers of heart failure. *European Journal of Heart Failure.* 2009;11:331-335
64. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology.* 1983;148:839-843
65. Cook NR. Statistical evaluation of prognostic versus diagnostic models: Beyond the roc curve. *Clinical Chemistry.* 2008;54:17-23
66. Ray P, Manach YL, Riou B, Houle TT. Statistical evaluation of a biomarker. *Anesthesiology.* 2010;112:1023-1040 1010.1097/ALN.1020b1013e3181d47604
67. Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., Steyerberg EW. Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. *Stat Med.* 2011;30:11-21
68. Pencina MJ, D' Agostino RB, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: From area under the roc curve to reclassification and beyond. *Statistics in Medicine.* 2008;27:157-172
69. Semenov AG, Tamm NN, Seferian KR, Postnikov AB, Karpova NS, Serebryanaya DV, Koshkina EV, Krasnoselsky MI, Katrukha AG. Processing of pro-b-type natriuretic peptide: Furin and corin as candidate convertases. *Clinical Chemistry.* 2010;56:1166-1176
70. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Clopton P, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA. Rapid measurement of b-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347:161-167
71. Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M. Diagnostic accuracy of b type natriuretic peptide and amino terminal probnp in the emergency diagnosis of heart failure. *Heart.* 2005;91:606-612
72. Bayes-Genis A, Santalo-Bel M, Zapico-Muniz E, Lopez L, Cotes C, Bellido J, Leta R, Casan P, Ordonez-Llanos J. N-terminal probrain natriuretic peptide (nt-probnp) in the emergency diagnosis and in-hospital monitoring of patients with dyspnoea and ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2004;6:301-308
73. Januzzi JL, Jr., Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, Tung R, Cameron R, Nagurney JT, Chae CU, Lloyd-Jones DM, Brown DF, Foran-Melanson S, Sluss PM, Lee-Lewandrowski E, Lewandrowski KB. The n-terminal pro-bnp investigation of dyspnea in the emergency department (pride) study. *Am J Cardiol.* 2005;95:948-954
74. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, Pinto YM, Richards M. Nt-probnp testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: An international pooled analysis of 1256 patients: The international collaborative of nt-probnp study. *European Heart Journal.* 2006;27:330-337

75. Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, Mockel M, Hogan C, Wu AH, Richards M, Clopton P, Filippatos GS, Di Somma S, Anand I, Ng L, Daniels LB, Neath SX, Christenson R, Potocki M, McCord J, Terracciano G, Kremastinos D, Hartmann O, von Haehling S, Bergmann A, Morgenthaler NG, Anker SD. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: Results from the bach (biomarkers in acute heart failure) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2062-2076
76. Fonarow GC, Peacock WF, Phillips CO, Givertz MM, Lopatin M. Admission b-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49:1943-1950
77. Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, Glasziou P. How well does b-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: Systematic review. *Bmj*. 2005;330:625
78. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, Friões F, Ferreira S, Ferreira A. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation*. 2004;110:2168-2174
79. Kociol RD, Horton JR, Fonarow GC, Reyes EM, Shaw LK, O'Connor CM, Felker GM, Hernandez AF. Admission, discharge, or change in b-type natriuretic peptide and long-term outcomes: Data from organized program to initiate lifesaving treatment in hospitalized patients with heart failure (optimize-hf) linked to medicare claims. *Circulation: Heart Failure*. 2011;4:628-636
80. Logeart D, Thabut G, Jourdain P, Chavelas C, Beyne P, Beauvais F, Bouvier E, Solal AC. Predischage b-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43:635-641
81. Cohen-Solal A, Logeart D, Huang B, Cai D, Nieminen MS, Mebazaa A. Lowered b-type natriuretic peptide in response to levosimendan or dobutamine treatment is associated with improved survival in patients with severe acutely decompensated heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53:2343-2348
82. Peacock WF, De Marco T, Fonarow GC, Diercks D, Wynne J, Apple FS, Wu AHB. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2008;358:2117-2126
83. Xue Y, Taub P, Iqbal N, Fard A, Clopton P, Maisel A. Mid-region pro-adrenomedullin adds predictive value to clinical predictors and framingham risk score for long-term mortality in stable outpatients with heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2013
84. Pascual-Figal DA, Ordonez-Llanos J, Tornel PL, Vazquez R, Puig T, Valdes M, Cinca J, de Luna AB, Bayes-Genis A. Soluble st2 for predicting sudden cardiac death in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2174-2179
85. Nishikimi T, Saito Y, Kitamura K, Ishimitsu T, Eto T, Kangawa K, Matsuo H, Omae T, Matsuoka H. Increased plasma levels of adrenomedullin in patients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;26:1424-1431
86. Yu CM, Cheung BM, Leung R, Wang Q, Lai WH, Lau CP. Increase in plasma adrenomedullin in patients with heart failure characterised by diastolic dysfunction. *Heart*. 2001;86:155-160
87. Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H, Eto T. Adrenomedullin: A novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1993;192:553-560
88. Nagaya N, Satoh T, Nishikimi T, Uematsu M, Furuichi S, Sakamaki F, Oya H, Kyotani S, Nakanishi N, Goto Y, Masuda Y, Miyatake K, Kangawa K. Hemodynamic, renal, and hormonal effects of adrenomedullin infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 2000;101:498-503
89. Shah RV, Truong QA, Gaggin HK, Pfannkuche J, Hartmann O, Januzzi JL, Jr. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide and pro-adrenomedullin testing for the diagnostic and prognostic evaluation of patients with acute dyspnoea. *Eur Heart J*. 2012;29:29

90. Shimp M, Morrow DA, Weinberg EO, Sabatine MS, Murphy SA, Antman EM, Lee RT. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member st2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109:2186-2190
91. Januzzi Jr JL, Peacock WF, Maisel AS, Chae CU, Jesse RL, Baggish AL, O'Donoghue M, Sakhuja R, Chen AA, van Kimmenade RRJ, Lewandrowski KB, Lloyd-Jones DM, Wu AHB. Measurement of the interleukin family member st2 in patients with acute dyspnea: Results from the pride (pro-brain natriuretic peptide investigation of dyspnea in the emergency department) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50:607-613
92. Rehman SU, Mueller T, Januzzi Jr JL. Characteristics of the novel interleukin family biomarker st2 in patients with acute heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52:1458-1465
93. Lamblin N, Mouquet F, Hennache B, Dagorn J, Susen S, Bauters C, de Groote P. High-sensitivity c-reactive protein: Potential adjunct for risk stratification in patients with stable congestive heart failure. *European Heart Journal*. 2005;26:2245-2250
94. Siirilä-Waris K, Lassus J, Melin J, Peuhkurinen K, Nieminen MS, Harjola V-P. Characteristics, outcomes, and predictors of 1-year mortality in patients hospitalized for acute heart failure. *European Heart Journal*. 2006;27:3011-3017
95. Lassus J, Gayat E, Mueller C, Peacock WF, Spinar J, Harjola VP, van Kimmenade R, Pathak A, Mueller T, Disomma S, Metra M, Pascual-Figal D, Laribi S, Logeart D, Nouira S, Sato N, Potocki M, Parenica J, Collet C, Cohen-Solal A, Januzzi JL, Jr., Mebazaa A. Incremental value of biomarkers to clinical variables for mortality prediction in acutely decompensated heart failure: The multinational observational cohort on acute heart failure (moca) study. *Int J Cardiol*. 2013;25:228
96. Boer R, Yu L, Veldhuisen D. Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2010;7:1-8
97. Lok DA, Meer P, Porte PB-A, Lipsic E, Wijngaarden J, Hillege H, Veldhuisen D. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: Data from the deal-hf study. *Clin Res Cardiol*. 2010;99:323-328
98. van Kimmenade RR, Januzzi JL, Jr., Ellinor PT, Sharma UC, Bakker JA, Low AF, Martinez A, Crijns HJ, MacRae CA, Menheere PP, Pinto YM. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1217-1224
99. BOER D. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Annals of Medicine*. 2011;43:60-68
100. Voors AA, von Haehling S, Anker SD, Hillege HL, Struck J, Hartmann O, Bergmann A, Squire I, van Veldhuisen DJ, Dickstein K. C-terminal proavopressin (copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: Results from the optimaal study. *European Heart Journal*. 2009;30:1187-1194
101. D'Alessandra Y, Devanna P, Limana F, Straino S, Di Carlo A, Brambilla PG, Rubino M, Carena MC, Spazzafumo L, De Simone M, Micheli B, Biglioli P, Achilli F, Martelli F, Maggolini S, Marenzi G, Pompilio G, Capogrossi MC. Circulating micrornas are new and sensitive biomarkers of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2010;31:2765-2773
102. Pheasant M, Mattick JS. Raising the estimate of functional human sequences. *Genome Res*. 2007;17:1245-1253
103. Creemers EE, Tijssen AJ, Pinto YM. Circulating micrornas: Novel biomarkers and extracellular communicators in cardiovascular disease? *Circ Res*. 2012;110:483-495
104. Corsten MF, Dennert R, Jochems S, Kuznetsova T, Devaux Y, Hofstra L, Wagner DR, Staessen JA, Heymans S, Schroen B. Circulating microRNA-208b and microRNA-499 reflect myocardial damage in cardiovascular disease. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010;3:499-506
105. Adachi T, Nakanishi M, Otsuka Y, Nishimura K, Hirokawa G, Goto Y, Nonogi H, Iwai N. Plasma microRNA 499 as a biomarker of acute myocardial infarction. *Clin Chem*. 2010;56:1183-1185

106. Tijssen AJ, Pinto YM, Creemers EE. Circulating micrornas as diagnostic biomarkers for cardiovascular diseases. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;303:31
107. Goren Y, Kushnir M, Zafrir B, Tabak S, Lewis BS, Amir O. Serum levels of micrornas in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:147-154
108. Ellis KL, Cameron VA, Troughton RW, Frampton CM, Ellmers LJ, Richards AM. Circulating micrornas as candidate markers to distinguish heart failure in breathless patients. *Eur J Heart Fail*. 2013;21:21
109. Zhu H, Fan GC. Role of micrornas in the reperfused myocardium towards post-infarct remodelling. *Cardiovasc Res*. 2012;94:284-292
110. Zannad F, Mebazaa A, Juillière Y, Cohen-Solal A, Guize L, Alla F, Rougé P, Blin P, Barlet M-H, Paolozzi L, Vincent C, Desnos M, Samii K, Investigators ftE. Clinical profile, contemporary management and one-year mortality in patients with severe acute heart failure syndromes: The efica study. *European Journal of Heart Failure*. 2006;8:697-705
111. Cohen-Solal A, Desnos M, Delahaye F, Emeriau JP, Hanania G. A national survey of heart failure in french hospitals. *European Heart Journal*. 2000;21:763-769
112. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, Liu PP, Naimark D, Tu JV. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: Derivation and validation of a clinical model. *Jama*. 2003;290:2581-2587
113. Blackledge HM, Tomlinson J, Squire IB. Prognosis for patients newly admitted to hospital with heart failure: Survival trends in 12 220 index admissions in leicestershire 1993–2001. *Heart*. 2003;89:615-620
114. Maisel A, Hollander JE, Guss D, McCullough P, Nowak R, Green G, Saltzberg M, Ellison SR, Bhalla MA, Bhalla V, Clopton P, Jesse R. Primary results of the rapid emergency department heart failure outpatient trial (redhot): A multicenter study of b-type natriuretic peptide levels, emergency department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44:1328-1333
115. Adams KF, Jr., Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, Berkowitz RL, Galvao M, Horton DP. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the united states: Rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the acute decompensated heart failure national registry (adhere). *Am Heart J*. 2005;149:209-216
116. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbély A, Édes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: A consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the heart failure and echocardiography associations of the european society of cardiology. *European Heart Journal*. 2007;28:2539-2550
117. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH, O'Connor CM, Sun JL, Yancy CW, Young JB. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: A report from the optimize-hf registry. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:768-777
118. Gruson D, Ketelslegers JM, Verschuren F, Thys F. Head-to-head comparison of the prohormone proBNP1-108 with bnp and nt-proBNP in patients admitted to emergency department. *Clin Biochem*. 2012;45:249-252
119. Fonarow GC, Peacock WF, Phillips CO, Givertz MM, Lopatin M. Admission b-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1943-1950
120. Christ M, Thuerlimann A, Laule K, Klima T, Hochholzer W, Perruchoud AP, Mueller C. Long-term prognostic value of b-type natriuretic peptide in cardiac and non-cardiac causes of acute dyspnoea. *Eur J Clin Invest*. 2007;37:834-841
121. Gegenhuber A, Struck J, Dieplinger B, Poelz W, Pacher R, Morgenthaler NG, Bergmann A, Haltmayer M, Mueller T. Comparative evaluation of b-type natriuretic peptide, mid-regional

- pro-a-type natriuretic peptide, mid-regional pro-adrenomedullin, and copeptin to predict 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. *J Card Fail.* 2007;13:42-49
122. Moertl D, Berger R, Struck J, Gleiss A, Hammer A, Morgenthaler NG, Bergmann A, Huelsmann M, Pacher R. Comparison of midregional pro-atrial and b-type natriuretic peptides in chronic heart failure: Influencing factors, detection of left ventricular systolic dysfunction, and prediction of death. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1783-1790
 123. Ala-Kopsala M, Magga J, Peuhkurinen K, Leipälä J, Ruskoaho H, Leppäluoto J, Vuolteenaho O. Molecular heterogeneity has a major impact on the measurement of circulating n-terminal fragments of a- and b-type natriuretic peptides. *Clinical Chemistry.* 2004;50:1576-1588
 124. Tamura H, Watanabe T, Nishiyama S, Sasaki S, Arimoto T, Takahashi H, Shishido T, Miyashita T, Miyamoto T, Nitobe J, Hirono O, Kubota I. Increased left atrial volume index predicts a poor prognosis in patients with heart failure. *J Card Fail.* 2011;17:210-216
 125. Abe H, Nagatomo T, Kobayashi H, Miura Y, Araki M, Kuroiwa A, Nakashima Y. Neurohumoral and hemodynamic mechanisms of diuresis during atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1997;20:2783-2788
 126. Seronde M-F, Gayat E, Logeart D, Lassus J, Laribi S, Boukef R, Sibellas F, Launay J-M, Manivet P, Sadoune M, Nouira S, Solal AC, Mebazaa A. Comparison of the diagnostic and prognostic values of b-type and atrial-type natriuretic peptides in acute heart failure. *International Journal of Cardiology.*
 127. Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H, Suga S, Komatsu Y, Kishimoto I, Nishino K, Yoshimasa T, Nakao K. Rapid transcriptional activation and early mrna turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. Evidence for brain natriuretic peptide as an "emergency" cardiac hormone against ventricular overload. *J Clin Invest.* 1995;96:1280-1287
 128. Tonne JM, Campbell JM, Cataliotti A, Ohmine S, Thatava T, Sakuma T, Macheret F, Huntley BK, Burnett JC, Jr., Ikeda Y. Secretion of glycosylated pro-b-type natriuretic peptide from normal cardiomyocytes. *Clin Chem.* 2011;57:864-873
 129. Schellenberger U, O'Rear J, Guzzetta A, Jue RA, Protter AA, Pollitt NS. The precursor to b-type natriuretic peptide is an o-linked glycoprotein. *Arch Biochem Biophys.* 2006;451:160-166
 130. Semenov AG, Seferian KR, Tamm NN, Artem'eva MM, Postnikov AB, Bereznikova AV, Kara AN, Medvedeva NA, Katrukha AG. Human pro-b-type natriuretic peptide is processed in the circulation in a rat model. *Clin Chem.* 2011;57:883-890
 131. Clerico A, Recchia FA, Passino C, Emdin M. Cardiac endocrine function is an essential component of the homeostatic regulation network: Physiological and clinical implications. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;290:H17-29
 132. Dong N, Chen S, Yang J, He L, Liu P, Zheng D, Li L, Zhou Y, Ruan C, Plow E, Wu Q. Plasma soluble corin in patients with heart failure / clinical perspective. *Circulation: Heart Failure.* 2010;3:207-211
 133. Vidricaire G, Denault JB, Leduc R. Characterization of a secreted form of human furin endoprotease. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993;195:1011-1018
 134. Hawkridge AM, Heublein DM, Bergen HR, 3rd, Cataliotti A, Burnett JC, Jr., Muddiman DC. Quantitative mass spectral evidence for the absence of circulating brain natriuretic peptide (bnp-32) in severe human heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102:17442-17447
 135. Seferian KR, Tamm NN, Semenov AG, Mukharyamova KS, Tolstaya AA, Koshkina EV, Kara AN, Krasnoselsky MI, Apple FS, Esakova TV, Filatov VL, Katrukha AG. The brain natriuretic peptide (bnp) precursor is the major immunoreactive form of bnp in patients with heart failure. *Clin Chem.* 2007;53:866-873
 136. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A. Esc guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the european society of cardiology. Developed in

- collaboration with the heart failure association (hfa) of the esc. *European heart journal*. 2012;33:1787-1847
137. Seronde MF, Gayat E, Logeart D, Lassus J, Laribi S, Boukef R, Sibellas F, Launay JM, Manivet P, Sadoune M, Nouira S, Solal AC, Mebazaa A. Comparison of the diagnostic and prognostic values of b-type and atrial-type natriuretic peptides in acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2013
 138. Semenov AG, Tamm NN, Seferian KR, Postnikov AB, Karpova NS, Serebryanaya DV, Koshkina EV, Krasnoselsky MI, Katrukha AG. Processing of pro-b-type natriuretic peptide: Furin and corin as candidate convertases. *Clinical chemistry*. 2010;56:1166-1176
 139. Semenov AG, Postnikov AB, Tamm NN, Seferian KR, Karpova NS, Bloshchitsyna MN, Koshkina EV, Krasnoselsky MI, Serebryanaya DV, Katrukha AG. Processing of pro-brain natriuretic peptide is suppressed by o-glycosylation in the region close to the cleavage site. *Clinical chemistry*. 2009;55:489-498
 140. Dong N, Chen S, Yang J, He L, Liu P, Zheng D, Li L, Zhou Y, Ruan C, Plow E, Wu Q. Plasma soluble corin in patients with heart failure. *Circulation. Heart failure*. 2010;3:207-211
 141. Giuliani I, Rieunier F, Larue C, Delagneau JF, Granier C, Pau B, Ferriere M, Saussine M, Cristol JP, Dupuy AM, Merigeon E, Merle D, Villard S. Assay for measurement of intact b-type natriuretic peptide prohormone in blood. *Clinical chemistry*. 2006;52:1054-1061
 142. Andrews GL, Shuford CM, Burnett JC, Jr., Hawkridge AM, Muddiman DC. Coupling of a vented column with splitless nanorplc-esi-ms for the improved separation and detection of brain natriuretic peptide-32 and its proteolytic peptides. *Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*. 2009;877:948-954
 143. Wu C, Wu F, Pan J, Morser J, Wu Q. Furin-mediated processing of pro-c-type natriuretic peptide. *The Journal of biological chemistry*. 2003;278:25847-25852
 144. Yan W, Wu F, Morser J, Wu Q. Corin, a transmembrane cardiac serine protease, acts as a pro-atrial natriuretic peptide-converting enzyme. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2000;97:8525-8529
 145. Becker GL, Sielaff F, Than ME, Lindberg I, Routhier S, Day R, Lu Y, Garten W, Steinmetzer T. Potent inhibitors of furin and furin-like proprotein convertases containing decarboxylated p1 arginine mimetics. *Journal of medicinal chemistry*. 2010;53:1067-1075
 146. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K. Esc guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the european society of cardiology. Developed in collaboration with the heart failure association of the esc (hfa) and endorsed by the european society of intensive care medicine (esicm). *European heart journal*. 2008;29:2388-2442
 147. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Konstam MA, Mancini DM, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW. 2009 focused update: Accf/aha guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: A report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines: Developed in collaboration with the international society for heart and lung transplantation. *Circulation*. 2009;119:1977-2016
 148. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y, Shirakami G, Jougasaki M, Obata K, Yasue H, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *The Journal of clinical investigation*. 1991;87:1402-1412
 149. Nishikimi T, Ikeda M, Takeda Y, Ishimitsu T, Shibasaki I, Fukuda H, Kinoshita H, Nakagawa Y, Kuwahara K, Nakao K. The effect of glycosylation on plasma n-terminal probnp-76 levels in patients with heart or renal failure. *Heart*. 2012;98:152-161
 150. Luckenbill KN, Christenson RH, Jaffe AS, Mair J, Ordonez-Llanos J, Pagani F, Tate J, Wu AH, Ler R, Apple FS. Cross-reactivity of bnp, nt-probnp, and probnp in commercial bnp and nt-probnp

- assays: Preliminary observations from the ifcc committee for standardization of markers of cardiac damage. *Clinical chemistry*. 2008;54:619-621
151. Pemberton CJ, Johnson ML, Yandle TG, Espiner EA. Deconvolution analysis of cardiac natriuretic peptides during acute volume overload. *Hypertension*. 2000;36:355-359
 152. Christ-Crain M, Breidthardt T, Stolz D, Zobrist K, Bingisser R, Miedinger D, Leuppi J, Tamm M, Mueller B, Mueller C. Use of b-type natriuretic peptide in the risk stratification of community-acquired pneumonia. *Journal of internal medicine*. 2008;264:166-176
 153. Jensen J, Ma LP, Fu ML, Svaninger D, Lundberg PA, Hammarsten O. Inflammation increases nt-probnp and the nt-probnp/bnp ratio. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2010;99:445-452
 154. Pirracchio R, Deye N, Lukaszewicz AC, Mebazaa A, Cholley B, Mateo J, Megarbane B, Launay JM, Peynet J, Baud F, Payen D. Impaired plasma b-type natriuretic peptide clearance in human septic shock. *Crit Care Med*. 2008;36:2542-2546
 155. Yetkin O, Hacievliyagil SS, Gunen H. Assessment of b-type natriuretic peptide in patients with pneumonia. *International journal of clinical practice*. 2008;62:488-491
 156. Dimmeler S, Zeiher AM. *Circulating micrornas: Novel biomarkers for cardiovascular diseases?* : Eur Heart J. 2010 Nov;31(22):2705-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehq221. Epub 2010 Jul 6.
 157. Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan EL, Peterson A, Noteboom J, O'Brian KC, Allen A, Lin DW, Urban N, Drescher CW, Knudsen BS, Stirewalt DL, Gentleman R, Vessella RL, Nelson PS, Martin DB, Tewari M. Circulating micrornas as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:10513-10518
 158. Gilad S, Meiri E, Yogev Y, Benjamin S, Lebanony D, Yerushalmi N, Benjamin H, Kushnir M, Cholakh H, Melamed N, Bentwich Z, Hod M, Goren Y, Chajut A. Serum micrornas are promising novel biomarkers. *PLoS One*. 2008;3:0003148
 159. Widera C, Gupta SK, Lorenzen JM, Bang C, Bauersachs J, Bethmann K, Kempf T, Wollert KC, Thum T. Diagnostic and prognostic impact of six circulating micrornas in acute coronary syndrome. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;51:872-875
 160. Devaux Y, Vausort M, Goretti E, Nazarov PV, Azuaje F, Gilson G, Corsten MF, Schroen B, Lair ML, Heymans S, Wagner DR. Use of circulating micrornas to diagnose acute myocardial infarction. *Clin Chem*. 2012;58:559-567
 161. Devaux Y, Vausort M, McCann GP, Kelly D, Collignon O, Ng LL, Wagner DR, Squire IB. *Correction: A panel of 4 micrornas facilitates the prediction of left ventricular contractility after acute myocardial infarction*. PLoS One. 2013 Aug 23;8(8). doi: 10.1371/annotation/458a1f6a-6327-429a-81cb-992c97f04bd6.
 162. Matsumoto S, Sakata Y, Nakatani D, Suna S, Mizuno H, Shimizu M, Usami M, Sasaki T, Sato H, Kawahara Y, Hamasaki T, Nanto S, Hori M, Komuro I. A subset of circulating micrornas are predictive for cardiac death after discharge for acute myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;427:280-284
 163. Tutarel O, Dangwal S, Bretthauer J, Westhoff-Bleck M, Roentgen P, Anker SD, Bauersachs J, Thum T. Circulating mir-423_5p fails as a biomarker for systemic ventricular function in adults after atrial repair for transposition of the great arteries. *Int J Cardiol*. 2013;167:63-66
 164. Fukushima Y, Nakanishi M, Nonogi H, Goto Y, Iwai N. Assessment of plasma mirnas in congestive heart failure. *Circ J*. 2011;75:336-340
 165. Vogel B, Keller A, Frese KS, Leidinger P, Sedaghat-Hamedani F, Kayvanpour E, Kloos W, Backe C, Thanaraj A, Brefort T, Beier M, Hardt S, Meese E, Katus HA, Meder B. Multivariate mirna signatures as biomarkers for non-ischaemic systolic heart failure. *European Heart Journal*. 2013;34:2812-2823
 166. Tijssen AJ, Creemers EE, Moerland PD, de Windt LJ, van der Wal AC, Kok WE, Pinto YM. Mir423-5p as a circulating biomarker for heart failure. *Circ Res*. 2010;106:1035-1039
 167. Krumholz HM, Lin Z, Keenan PS, et al. Relationship between hospital readmission and mortality rates for patients hospitalized with acute myocardial infarction, heart failure, or pneumonia. *JAMA*. 2013;309:587-593

168. Uthoff H, Thalhammer C, Potocki M, Reichlin T, Noveanu M, Aschwanden M, Staub D, Arenja N, Socrates T, Twerenbold R, Mutschmann-Sanchez S, Heinisch C, Jaeger KA, Mebazaa A, Mueller C. Central venous pressure at emergency room presentation predicts cardiac rehospitalization in patients with decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:469-476
169. Naschitz JE, Slobodin G, Lewis RJ, Zuckerman E, Yeshurun D. Heart diseases affecting the liver and liver diseases affecting the heart. *Am Heart J.* 2000;140:111-120
170. Lau GT, Tan HC, Kritharides L. Type of liver dysfunction in heart failure and its relation to the severity of tricuspid regurgitation. *Am J Cardiol.* 2002;90:1405-1409
171. Arcidi JM, Jr., Moore GW, Hutchins GM. Hepatic morphology in cardiac dysfunction: A clinicopathologic study of 1000 subjects at autopsy. *Am J Pathol.* 1981;104:159-166
172. Batin P, Wickens M, McEntegart D, Fullwood L, Cowley AJ. The importance of abnormalities of liver function tests in predicting mortality in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 1995;16:1613-1618
173. van Deursen VM, Damman K, Hillege HL, van Beek AP, van Veldhuisen DJ, Voors AA. Abnormal liver function in relation to hemodynamic profile in heart failure patients. *J Card Fail.* 2010;16:84-90
174. Henrion J, Schapira M, Luwaert R, Colin L, Delannoy A, Heller FR. Hypoxic hepatitis: Clinical and hemodynamic study in 142 consecutive cases. *Medicine.* 2003;82:392-406
175. Denis C, De Kerguenec C, Bernuau J, Beauvais F, Cohen Solal A. Acute hypoxic hepatitis ('liver shock'): Still a frequently overlooked cardiological diagnosis. *Eur J Heart Fail.* 2004;6:561-565
176. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, Thakkar R, Padley RJ, Poder P, Kivikko M. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: The survive randomized trial. *Jama.* 2007;297:1883-1891
177. Trowell OA. The experimental production of watery vacuolation of the liver. *J Physiol.* 1946;105:268-297
178. Damman K, Voors AA, Hillege HL, Navis G, Lechat P, van Veldhuisen DJ, Dargie HJ. Congestion in chronic systolic heart failure is related to renal dysfunction and increased mortality. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:974-982
179. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, Young JB, Tang WH. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:589-596
180. Blair JE, Khan S, Konstam MA, Swedberg K, Zannad F, Burnett JC, Jr., Grinfeld L, Maggioni AP, Udelson JE, Zimmer CA, Ouyang J, Chen CF, Gheorghiade M. Weight changes after hospitalization for worsening heart failure and subsequent re-hospitalization and mortality in the everest trial. *Eur Heart J.* 2009;30:1666-1673
181. Giallourakis CC, Rosenberg PM, Friedman LS. The liver in heart failure. *Clin Liver Dis.* 2002;6:947-967
182. Follath F, Yilmaz MB, Delgado JF, Parissis JT, Porcher R, Gayat E, Burrows N, McLean A, Vilas-Boas F, Mebazaa A. Clinical presentation, management and outcomes in the acute heart failure global survey of standard treatment (alarm-hf). *Intensive Care Med.* 2011;37:619-626
183. Filippatos G, Zannad F. An introduction to acute heart failure syndromes: Definition and classification. *Heart Fail Rev.* 2007;12:87-90

Figures

Figure n°1 : Classification clinique de l'ICA ¹⁸³

Figure n°2: Flowchart diagnostique pour le diagnostic de l'IC à fonction systolique préservée ¹¹⁶

Figure n°3 : courbe pression volume normale.

Figure 3a : Dysfonction diastolique, compliance altérée.

Figure 3b : dysfonction systolique, inotropisme altéré.

Figure n°4: système rénine angiotensine aldostérone

Figure n°5 : Système arginine vasopressine

Figure n°6 : Syndrome cardio-rénaux ⁴⁶

Figure n°7 : schémas d'une portion de lobule hépatique normal

Figure n°8: représentation schématique de l'évolution des transaminases et de la bilirubine chez des patients avec un foie ischémique (en vert et jaune respectivement) et ceux porteurs d'une hépatite virale aigue (en bleu et orange respectivement) ⁴⁸.

Figure n°9 : traitement de l'IC chronique selon les Recommandations Européennes 2012.

Figure n°10 : traitement empirique de l'IC à fonction systolique préservée.

Figure n°11 : physiopathologie de la congestion dans l'ICA ⁶⁰

Figure n°12 : classification Forester.

Figure n°13: 7 classes majeure de biomarqueurs dans l'IC. ⁶¹

Figure n°14 : Maturation et clivage du proBNP ⁶⁹

Figure n°15 : place du BNP et NTproBNP pour le diagnostic d'IC en aigu et en chronique ¹³

Figure n°16 : Principaux parcours de soins avant l'admission à l'hôpital et premier contact médical. (ICU, intensive care unit; ICCU, intensive cardiac care unit.)

Figure n°17 : Mortalité hospitalière selon les trois principaux facteurs prédictifs de mortalité : l'âge, la pression artérielle et créatinine plasmatique. (Les variables sont représentées par leur médiane)

Figure n°18 : Survie au fil du temps en fonction du niveau des transaminases ou des phosphatases alcalines.

Annexes

Tableau n°1 : Etiologies de l'insuffisance cardiaque gauche¹⁹

Tableau n°2 : Caractéristiques cliniques, biologiques des patients hospitalisés pour ICA dans 6 registres.

	Adhere	OPTIMIZED-HF	EHFS II	NHS Audit	IN-HF	HF-Pilot
	USA, 274 centres, 2002–2004	USA, 259 centres, 2003–2004	Europe, 133 centres, 2004–2005	England and Wales, 86 centres, 2008–2009	Italy, 61 centres, 2007–2009	Europe, 136 centres, 2009–2010
<i>n</i>	105 388	48 612	3580	6170 ^a	1855	1892
Age, years	72 ± 14	73 ± 14	70 ± 12	78 (IQR 70–85)	72 ± 12	70 ± 13
Females, %	52	52	39	43	40	37
Medical history						
Ischaemic aetiology, %	65	46	54	48	42	51
Hypertension, %	73	71	62	47	56	62
Diabetes, %	44	41	33	27	40	35
Atrial fibrillation, %	31	31	39	37	38	44
Chronic HF, %	65	88	63	NA	57	NA
Index hospitalization						
Cardiogenic shock, %	NA	NA	4	NA	2	2
Pulmonary oedema, %	NA	NA	16	NA	27	NA
Right HF, %	NA	NA	3	NA	9	NA
ACS, %	NA	NA	30	NA	13	NA
Infection, %	NA	15	18	NA	NA	NA
LVEF	34 ± 16%	39 ± 18%	38 ± 15%	NA	38 ± 4%	38% (IQR 27–52)
LVEF > 0.40, %	46	51	34	22	35	39
Systolic BP, mmHg	144 ± 33	143 ± 33	135 ± NA	NA	134 ± 33	133 ± 29
Heart rate, b.p.m.	NA	87 ± 21	95 ± NA	NA	93 ± 26	88 ± 24
Creatininaemia, mg/L	1.8 ± 1.6	1.8 ± 1.6	NA	NA	1.5 ± 1.0	NA
BNP testing, %	63 ^b	8	NA	1	30	37
Inotropes use, %	15	11	30	NA	19	10
ICU admission, %	19	NA	51	NA	52	48
Length of stay, days	4 (IQR 2–9)	6	9 (IQR 6–14)	9 (IQR 5–17)	10 (IQR 7–15)	8 (IQR 5–11)
In-hospital mortality, %	4.0	3.8	6.7	12.0	6.4	3.8
Treatment at discharge						
ACE-I or ARB, %	NA	65	80	74	75	78
Beta-blockers, %	NA	64	61	50	60	81
Antialdosterone, %	NA	NA	47	31	55	54

Continuous variables are shown as mean ± SD (most of published results) or median (IQR).
 AHF, acute heart failure; ACS, acute coronary syndrome; BP, blood pressure; HF, heart failure; ICU, intensive care unit; IQR, interquartile range; NA, not available.
^aOnly 5118 had a confirmed diagnosis.
^bBNP testing was reported for the 2003–2004 period of enrolment.

Tableau n°3 : Recommandations Européennes sur le traitement de l'ICA.¹³

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Patients with pulmonary congestion/oedema without shock			
An i.v. loop diuretic is recommended to improve breathlessness and relieve congestion. Symptoms, urine output, renal function, and electrolytes should be monitored regularly during use of i.v. diuretic.	I	B	213
High-flow oxygen is recommended in patients with a capillary oxygen saturation <90% or PaO ₂ <60 mmHg (8.0 kPa) to correct hypoxaemia.	I	C	–
Thrombo-embolism prophylaxis (e.g. with LMWH) is recommended in patients not already anticoagulated and with no contraindication to anticoagulation, to reduce the risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism.	I	A	214–216
Non-invasive ventilation (e.g. CPAP) should be considered in dyspnoeic patients with pulmonary oedema and a respiratory rate >20 breaths/min to improve breathlessness and reduce hypercapnia and acidosis. Non-invasive ventilation can reduce blood pressure and should not generally be used in patients with a systolic blood pressure <85 mmHg (and blood pressure should be monitored regularly when this treatment is used).	IIa	B	217
An i.v. opiate (along with an antiemetic) should be considered in particularly anxious, restless, or distressed patients to relieve these symptoms and improve breathlessness. Alertness and ventilatory effort should be monitored frequently after administration because opiates can depress respiration.	IIa	C	–
An i.v. infusion of a nitrate should be considered in patients with pulmonary congestion/oedema and a systolic blood pressure >110 mmHg, who do not have severe mitral or aortic stenosis, to reduce pulmonary capillary wedge pressure and systemic vascular resistance. Nitrates may also relieve dyspnoea and congestion. Symptoms and blood pressure should be monitored frequently during administration of i.v. nitrates.	IIa	B	218, 219
An i.v. infusion of sodium nitroprusside may be considered in patients with pulmonary congestion/oedema and a systolic blood pressure >110 mmHg, who do not have severe mitral or aortic stenosis, to reduce pulmonary capillary wedge pressure and systemic vascular resistance. Caution is recommended in patients with acute myocardial infarction. Nitroprusside may also relieve dyspnoea and congestion. Symptoms and blood pressure should be monitored frequently during administration of i.v. nitroprusside.	IIb	B	220
Inotropic agents are NOT recommended unless the patient is hypotensive (systolic blood pressure <85 mmHg), hypoperfused, or shocked because of safety concerns (atrial and ventricular arrhythmias, myocardial ischaemia, and death).	III	C	–
Patients with hypotension, hypoperfusion or shock			
Electrical cardioversion is recommended if an atrial or ventricular arrhythmia is thought to be contributing to the patient's haemodynamic compromise in order to restore sinus rhythm and improve the patient's clinical condition.	I	C	–
An i.v. infusion of an inotrope (e.g. dobutamine) should be considered in patients with hypotension (systolic blood pressure <85 mmHg) and/or hypoperfusion to increase cardiac output, increase blood pressure, and improve peripheral perfusion. The ECG should be monitored continuously because inotropic agents can cause arrhythmias and myocardial ischaemia.	IIa	C	–
Short-term mechanical circulatory support should be considered (as a 'bridge to recovery') in patients remaining severely hypoperfused despite inotropic therapy and with a potentially reversible cause (e.g. viral myocarditis) or a potentially surgically correctable cause (e.g. acute interventricular septal rupture).	IIa	C	–
An i.v. infusion of levosimendan (or a phosphodiesterase inhibitor) may be considered to reverse the effect of beta-blockade if beta-blockade is thought to be contributing to hypoperfusion. The ECG should be monitored continuously because inotropic agents can cause arrhythmias and myocardial ischaemia, and, as these agents are also vasodilators, blood pressure should be monitored carefully.	IIb	C	–
A vasopressor (e.g. dopamine or norepinephrine) may be considered in patients who have cardiogenic shock, despite treatment with an inotrope, to increase blood pressure and vital organ perfusion. The ECG should be monitored as these agents can cause arrhythmias and/or myocardial ischaemia. Intra-arterial blood pressure measurement should be considered.	IIb	C	–
Short-term mechanical circulatory support may be considered (as a 'bridge to decision') in patients deteriorating rapidly before a full diagnostic and clinical evaluation can be made.	IIb	C	–
Patients with an ACS			
Immediate primary PCI (or CABG in selected cases) is recommended if there is an ST elevation or a new LBBB ACS in order to reduce the extent of myocyte necrosis and reduce the risk of premature death.	I	A	221
<i>Alternative to PCI or CABG:</i> <i>Intravenous thrombolytic therapy is recommended, if PCI/CABG cannot be performed, if there is ST-segment elevation or new LBBB, to reduce the extent of myocyte necrosis and reduce the risk of premature death.</i>	I	A	222
Early PCI (or CABG in selected patients) is recommended if there is non-ST elevation ACS in order to reduce the risk of recurrent ACS. Urgent revascularization is recommended if the patient is haemodynamically unstable.	I	A	221
Eplerenone is recommended to reduce the risk of death and subsequent cardiovascular hospitalization in patients with an EF ≤40%.	I	B	107

Tableau n°4 : Recommandations Américaines sur le traitement de l'ICA.¹¹

Recommendation	COR	LOE	References
HF patients hospitalized with fluid overload should be treated with intravenous diuretics	I	B	(737, 738)
HF patients receiving loop diuretic therapy should receive an initial parenteral dose greater than or equal to their chronic oral daily dose; then should be serially adjusted	I	B	(739)
HF/EF patients requiring HF hospitalization on GDMT should continue GDMT unless hemodynamic instability or contraindicated	I	B	(195, 735, 736)
Initiation of beta-blocker therapy at a low dose is recommended after optimization of volume status and discontinuation of intravenous	I	B	(195, 735, 736)

agents			
Thrombosis/thromboembolism prophylaxis is recommended for patients hospitalized with HF	I	B	(21, 770-774)
Serum electrolytes, urea nitrogen, and creatinine should be measured during titration of HF medications, including diuretics	I	C	N/A
When diuresis is inadequate, it is reasonable to a) give higher doses of intravenous loop diuretics; or b) add a second diuretic (e.g., thiazide)	IIa	B	(38, 739)
		B	(740-743)
Low-dose dopamine infusion may be considered with loop diuretics to improve diuresis	IIb	B	(744, 745)
Ultrafiltration may be considered for patients with obvious volume overload	IIb	B	(752)
Ultrafiltration may be considered for patients with refractory congestion	IIb	C	N/A
Intravenous nitroglycerin, nitroprusside, or nesiritide may be considered an adjuvant to diuretic therapy for stable patients with HF	IIb	A	(760-763)
In patients hospitalized with volume overload and severe hyponatremia, vasopressin antagonists may be considered	IIb	B	(787, 788)

COR indicates Class of Recommendation; GDMT, guideline-directed medical therapy; HF, heart failure; HF/EF, heart failure with reduced ejection fraction; LOE, Level of Evidence; and N/A, not available.



Résumé :

L'insuffisance cardiaque (IC) est une maladie dont la prévalence est élevée, cette prévalence augmente avec l'âge. La découverte de la maladie se fait le plus souvent lors d'un épisode de décompensation (ou insuffisance) cardiaque aiguë (ICA). L'ICA est très fréquente chez les sujets âgés et est caractérisée par des difficultés diagnostiques quand le patient est admis avec une dyspnée aiguë. L'apport de biomarqueurs plasmatiques tels que le BNP ou le NT-proBNP a été majeur pour le diagnostic de l'ICA. La décompensation cardiaque aiguë est suivie d'un taux de réhospitalisations et d'une mortalité très élevés. Les objectifs de la thèse étaient 1- de préciser l'épidémiologie de l'ICA en France lors d'un observatoire d'une journée des hospitalisations pour ICA dans 170 hôpitaux français (OFICA), 2- d'identifier la puissance diagnostiques et pronostiques des peptides natriurétiques lors de l'ICA, 3- de définir l'importance des modifications post-transcriptionnelles de ces PN lors de l'ICA, 4- de rechercher de nouveaux biomarqueurs.

La comparaison des propriétés diagnostiques et pronostiques des peptides natriurétiques révèle que les 4 peptides natriurétiques commercialement accessibles (BNP, NT-proBNP, proBNP et MR-proANP) ont des qualités diagnostiques et pronostiques globalement très similaires. Néanmoins, proBNP et BNP semblent meilleurs pour le diagnostic tandis que MR-proANP apparaît meilleur pour son association avec la mortalité à 5 ans.

Parmi les modifications post-transcriptionnelles du BNP, nous avons étudié l'impact de la glycosylation du pro-BNP. La O glycosylation en 71 inactive proBNP, qui est libéré hors de la cellule sans action préalable des enzymes de « cleavage » la corine ou la furine. En revanche, le proBNP non-glycosylé est scindé en BNP et NT-proBNP par la corine ou la furine. Nous avons pu montrer que la non-glycosylation du proBNP et l'activation de la furine étaient deux mécanismes très importants d'accélération de la production de peptides natriurétiques lors de l'ICA. On a pu également montrer que la production du NT-proBNP était beaucoup plus liée au niveau glycosylation du proBNP que ne l'est la production de BNP. Ainsi, nos résultats suggèrent fortement d'utiliser le NT-proBNP pour toute étude future souhaitant explorer le concept de « biomarker-guided therapy » dans l'ICA.

Pour la recherche de nouveaux biomarqueurs, nous avons exploré 1-la concentration plasmatique de 5 microRNAs (miR-1/-21/-23/-126/-423-5p), chez des patients avec dyspnée aigue. Aucun de ces miR n'a de valeur diagnostique, en revanche, le miR-423-5p apparaît être un marqueur pronostique de réhospitalisation à un an ; 2-les conséquences de la congestion cardiaque sur le foie. Les marqueurs hépatiques étudiés étaient la phosphatase alcaline et les transaminases : les marqueurs de la cholestase étaient associés à une congestion hépatique tandis que ceux de la nécrose cellulaires (transaminases) étaient liés à l'hypotension artérielle et au bas débit cardiaque. L'augmentation des transaminases a été associée à divers critères dont une surmortalité à court terme.